

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1919-1920. — N° 241

LES BACILLES PARADYSENTÉRIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 18 Juin 1920

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Bernard POMMÉ

Né, le 21 novembre 1893, à Bazus-Neste (Hautes-Pyrénées).



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Juin 1920

LES BACILLES
PARADYSENTÉRIQUES

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYEN.
J. LEPINE ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE, PIERRET,
BEAUVISAGE, LACASSAGNE, MORAT, TESTUT, POLLOSSON (M.)

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TEISSIER
Cliniques chirurgicales	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements.	BARD
Clinique ophtalmologique	TIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	BERARD
Clinique des maladies nerveuses et mentales.	FABRE
Clinique des maladies des enfants.	ROLLET
Clinique des maladies des femmes.	NICOLAS
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.	LEPINE (J.)
Chimie biologique	WEILL
Chimie organique et Toxicologie.	POLLOSSON (A.)
Matière médicale et Botanique.	CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	HUGOUNENQ
Anatomie	MOREL
Anatomie générale et Histologie.	MOREAU
Physiologie	GUIART
Pathologie interne	LATARJET
Pathologie et Thérapeutiques générales.	POLICARD
Anatomie pathologique	DOYON
Médecine opératoire	COLLET
Médecine expérimentale et comparée.	MOURIQUAND
Médecine légale	PAVIOT
Hygiène	X...
Thérapeutique	ARLOING (F.)
Pharmacologie	ETIENNE MARTIN
	COURMONT (P.)
	PIC
	FLORENCE

PROFESSEURS ADJOINTS

Maladies des oreilles, du nez et du larynx.	MM. LANNOIS
Pathologie externe	VALLAS
Maladies des voies urinaires.	ROCHET
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Chimie minérale.	MM. BARRAL,	agrégé
Chirurgie infantile	NOVÉ-JOSSERAND,	—
Accouchements.	COMMANDEUR,	—
Embryologie	X...	—
Anatomie topographique	PATEL,	—
Botanique	BRETIN,	—
Chirurgie expérimentale	VILLARD,	—
Clinique infantile	X...	—
Déontologie et médecine professionnelle	X...	—

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL	LERICHE	SAVY	BONNAMOUR, chargé
COMMANDEUR	THÉVENOT (Léon)	FROMENT	des fonctions.
NEVEU-LEMAIRE	TAVERNIER	THEVENOT (Lucien)	SARVONAT id.
LAROYENNE	CADE	PIÉRY	FAVRE id.
VORON	GUILLEMARD	COTTE	GRAVIER id.
NOGIER	GARIN	DUROUX	ROUBIER id.
BRETIN			

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. COURMONT, *Président*, ARLOING, *Assesseur* ;
MM. CADE, et THÉVENOT Lucien, *Agrégés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1919-1920. — N° 241

LES BACILLES PARADYSENTÉRIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 18 Juin 1920

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Bernard POMMÉ

Né, le 21 novembre 1893, à Bazus-Neste (Hautes-Pyrénées).



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Juin 1920

A LA MÉMOIRE DE MA SŒUR

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE

A LA MÉMOIRE DU SOLDAT INCONNU

QUI M'A SAUVÉ LA VIE

A MON PÈRE

"Ἦτοι ὁ μὲν μεῖδῃσεν ἰδὼν ἐς παῖδα σιωπῇ.

A MA MÈRE

Qu'il me soit possible de lui donner
pieusement quelques consolations dans
sa douleur.

AUX MIENS

A MES AMIS

A TOUS CEUX QUI SONT MORTS POUR NOUS

A MONSIEUR LE MÉDECIN INSPECTEUR POUY

Directeur du Service de Santé du territoire d'Alsace,
Officier de la Légion d'honneur.

Hommage de profond respect.

A mes Médecins-Chefs successifs pendant la guerre :

MONSIEUR LE MÉDECIN PRINCIPAL
DE PREMIÈRE CLASSE LAFFORGUE

Professeur agrégé du Val-de-Grâce
et de la Faculté de Médecine de Toulouse,
Chevalier de la Légion d'honneur.

MONSIEUR LE MÉDECIN-MAJOR
DE VEZEAUX DE LAVERGNE

Professeur agrégé du Val-de-Grâce.

MONSIEUR LE MÉDECIN PRINCIPAL
DE PREMIÈRE CLASSE GORSE

Professeur agrégé de la Faculté de Médecine de Toulouse,
Chevalier de la Légion d'honneur.

MONSIEUR LE PROFESSEUR COLLIN

Professeur d'Histologie à la Faculté de Médecine de Nancy.

En témoignage de notre fidèle et
respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HUGOUNENQ

Doyen de la Faculté de Médecine de Lyon,
Professeur de Chimie biologique,
Officier de la Légion d'honneur.

En mémoire de la simplicité et de la
grandeur d'un sacrifice. Hommage de
notre admiration émue et de notre très
profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. COURMONT

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Lyon,
Chevalier de la Légion d'honneur.

Hommage de gratitude pour la bien-
veillance avec laquelle il nous a toujours
accueilli, et pour tout l'intérêt qu'il a
bien voulu porter à notre modeste
essai.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROCHAIX

Professeur agrégé de la Faculté de Médecine de Lyon,

A qui nous n'avons pas craint de
soumettre à tout moment nos hésita-
tions sans jamais lasser sa grande
amabilité. Nous le prions de croire à
notre vive reconnaissance.

A MES JUGES

A MONSIEUR LE MÉDECIN PRINCIPAL
DE PREMIÈRE CLASSE NICLOT

Directeur du Service de Santé de la XVI^e Région,
Officier de la Légion d'honneur.

A MONSIEUR LE MÉDECIN PRINCIPAL
DE PREMIÈRE CLASSE ROUSSEL

Médecin-Chef de l'Hôpital militaire Villemanzy,
Chevalier de la Légion d'honneur,

Qui ont bien voulu nous confier les
recherches de bactériologie clinique
dans leurs services de l'Hôpital Ville-
manzy, et nous entourer de leurs
conseils. Respectueux hommage.

LES BACILLES PARADYSENTÉRIQUES

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

L'histoire de la bactériologie des dysenteries bacillaires est assez complexe. Confondues d'abord avec les dysenteries amibiennes, elle va s'individualiser rapidement, et acquérir, dans ces dernières années, une telle richesse, que l'exposé simplement chronologique des faits laisserait peut-être quelques confusions dans notre esprit.

C'est pourquoi nous essaierons de montrer, le plus clairement possible, par quelles étapes, parfois laborieuses, on est arrivé à soupçonner, à découvrir, à définir enfin les bacilles de la dysenterie bacillaire, ceux qui sont appelés classiques, nous voulons dire le bacille Shiga, le Flexner, le Hiss et le Strong. Et, parallèlement, en insistant plus particulièrement sur ce point qui est l'objet de notre modeste essai, nous assisterons à l'isolement, au cours des vingt dernières

années, d'une série de bacilles plus aberrants les uns que les autres, et dont l'étude morphologique, biochimique, biologique, et l'action pathogène montrent tout ensemble quelles différences les séparent des bacilles classiques, et quelle communauté de caractères essentiels permettent de les rattacher à la famille dysentérique. Ces bacilles sont multiples, multiples sont leurs noms et plus nombreuses encore sont les observations qui nous les ont fait connaître. Nous les appellerons simplement d'un nom qui ne manifeste aucune idée préconçue sur leurs rapports avec leurs aînés classiques, ou avec leurs voisins les colis et eberth, les bacilles paradysentériques.

Ce n'est pas d'aujourd'hui que date l'idée d'une dysenterie microbienne. Dès 1882, avec Moty, plus tard avec Klebs, Orth, Bertrand, Kelsch et Kiener on soupçonnait l'existence d'un agent infectieux. Mais c'est seulement le 17 avril 1888 que nous assistons, avec la communication de Cornil à l'Académie de Médecine, au nom de Chantemesse et Vidal, à la première définition des caractères principaux du bacille jusqu'alors supposé. Les auteurs avaient isolé d'intestins dysentériques un bâtonnet immobile, ne prenant pas le Gram. La présence de ce micro-organisme dans les parois intestinales, les ganglions mésentériques, et les organes profonds d'un homme ayant succombé à la dysenterie, les lésions qu'il fait naître chez le cobaye, sa constatation dans les selles de dysentériques, plaident en faveur de sa spécificité.

Le peu de retentissement de cette communication

explique la diversité des recherches qui se poursuivirent après elle pendant dix ans avec Gregoriew, Korn, Bertrand et Baucher, Ogata, Kruse et Pasquale, Celli et Pasqua, Celli et Fiocca. Nous dirons un simple mot sur les études de ces deux derniers auteurs : ils ont décrit une sorte de colibacille donnant la dysenterie et ils l'ont nommé *bacterium coli dysenteriae*.

De cette première période de recherches, période confuse entre toutes, nous retiendrons donc deux faits : on a mis en évidence une bactérie qui va être considérée comme le type des bacilles dysentériques le plus stable, le plus différencié dans ses caractères, et on a entrevu l'action de formes microbiennes très aberrantes qui, nous allons le voir, semblent chevaucher sur deux espèces distinctes, celle des colis et celle des dysentériques.

Le cadre de cette étude était donc ébauché dès cette époque. Il allait se révéler très vaste. Des observations multiples vont rapidement le préciser.

Le sujet s'éclaire avec les travaux de Shiga au Japon en 1898. Cet auteur décrit dans les selles dysentériques un bâtonnet spécial ne donnant pas d'indol, ne faisant pas fermenter les sucres, agglutiné par le sérum des malades et non influencé par le sérum de sujets sains ou atteints d'autres affections, absent dans les selles des non dysentériques, et il affirme sa spécificité au Japon.

Puis, Kruse va affirmer la spécificité en Allemagne d'un bacille isolé par lui, et qui plus tard fut identifié au bacille de Shiga. Flexner découvre une bactérie qui a été appelée Flexner I ou de New-Haven et présente les mêmes caractères. Ces mêmes faits sont l'objet

d'études de Digralski, Kruse, Jurgens, Pfühl, Müller, Vedder et Duval, Rosenthal et Rogers. Vaillard et Dopter, en 1902, font, au cours de l'épidémie de Vincennes, une série d'études expérimentales qui ont pour résultat, entre autres choses, de démontrer la spécificité des bacilles appelés Shiga-Kruse ou Flexner I, qui se révèlent identiques. Dès lors les travaux s'accumulent, et il serait trop long de parler de tous leurs nombreux auteurs : citons simplement en France Sacquépée, Braun, Roussel et Job, Augé, Dopter et Sicre, Nicolle et Cathoire. Des précisions nouvelles qui furent apportées nous ne retiendrons que celles données par les réactions de Bordet et de Kraus. Dans son ouvrage sur les dysenteries, que nous aurons l'occasion de citer maintes fois, Dopter montra quelle valeur il faut accorder à ces réactions et de quels secours elles peuvent être pour affirmer l'identification d'un bacille inconnu isolé de selles dysentériques.

Voici donc une deuxième et décisive étape franchie : le bacille dysentérique type est défini.

Mais déjà Flexner a décrit en 1900 à Manille un bacille que l'on a nommé Flexner II, Flexner-Manille ou Flexner tout court, et qui, morphologiquement semblable au bacille de Shiga, va, deux ans plus tard, entre les mains d'Otto Lenz et par des réactions sucrées associées à la teinture de tournesol — procédé emprunté à Digralski-Conradi — faire fermenter les milieux mannités et maltosés, virer le petit lait tournesolé, donner de l'indol, se révéler en somme comme un bacille nettement caractérisé. De plus, d'après Lenz et Martini, un sérum d'animal vacciné contre le bacille de

Shiga agglutine ce microbe et ne le fait que très imparfaitement en ce qui concerne le Flexner. Inversement le sérum d'un animal vacciné contre ce dernier, l'agglutine très fortement, et reste sans action marquée sur le Shiga.

Strong et Musgrave décrivent à leur tour un bacille qui paraît différer des deux précédents : en effet, il ne fait pas fermenter le maltose, mais présente une réaction positive avec la mannite et le saccharose ; de plus l'agglutination se montre spécifique. Et si les recherches expérimentales sur les animaux ne sont pas décisives, l'ingestion de cultures pures par un condamné à mort paraît concluante, malgré la controverse que provoque l'absence de vérification anatomo-pathologique — on va jusqu'à expliquer les 31 selles muco-sanglantes observées, par la « diarrhée vaso-motrice causée par la peur » !

De leur côté, le 14 février 1903, Hansen, Hiss et J. F. Russell décrivent dans un cas de diarrhée infantile un bacille qu'ils considèrent comme spécifique, le bacille Y. Ce bacille, morphologiquement immobile comme le Flexner, est agglutiné par le sérum Flexner expérimental ou humain. Ses réactions biochimiques peuvent cependant le caractériser : s'il produit de l'indol, s'il fait fermenter le petit lait tournesolé et la mannite comme le Flexner, il n'a, en revanche, aucune action sur les milieux maltosés.

Ces caractères plus ou moins communs aux bacilles Flexner, Y et Strong, leur action pathogène expérimentale qui va se révéler chez tous trois si généralement bénigne qu'elle devient une donnée classique, amènent

les observateurs à les distinguer soigneusement du Shiga. Lenz va jusqu'à réserver le nom de bacille dysentérique au seul Shiga. Mais Park, Collins et Goodvin reconnaissent, dans leurs catégories, une individualité aux autres bacilles décrits, et Hiss, en décembre 1904, définit d'après les réactions de fermentations sucrées et d'agglutination quatre groupes bacillaires distincts : acceptés par Shiga deux ans plus tard, ils sont depuis restés classiques et, respectueux de la tradition, nous les adopterons. Ce sont le Shiga, Flexner, Y ou Hiss et Strong.

Nous résumons dans le tableau suivant, emprunté en partie à Dopter et Sacquépée, leurs caractéristiques.

	Shiga	Flexner	Y	Strong
Indol	o	+	+	+
Coagulation du lait. .	o	o	o	o
Petit lait tournesolé .	+	+	+	+
	redevient améthyste après 24 h.			
Milieux lactosés. . . .	o	o	o	o
— mannités.	o	+	+	+
		(sans gaz)	(sans gaz)	(sans gaz)
— maltosés.	o	+	o	+
		(sans gaz)		
— saccharose.	o	o	o	+
Agglutination avec un				
Sérum Shiga	+	o	o	o
— Flexner	o	+	+	o
— Hiss.	o	+	+	o
— Strong	o	o	o	+
Action pathogène expérimentale par				
voie sous cutanée. .	reproduit la dysenterie	o	o	o

Nous voici à la troisième étape, et la question de l'étiologie dysentérique paraît être d'une lumineuse clarté.

Mais déjà Kruse en 1901, dans une épidémie sévisant dans un asile d'aliénés, avait réussi à caractériser un bacille qui, s'il présentait avec celui qu'il venait d'isoler en Westphalie — le Shiga-Kruse classique — des réactions biochimiques semblables, s'individualisait en revanche par son agglutination : il était agglutiné spécifiquement par le sérum des malades, d'autre part le Shiga n'était jamais agglutiné par le sérum de ces derniers. Kruse fut amené ainsi à parler de pseudo-dysenterie, et du bacille pseudo-dysentérique qui porte son nom.

Il y a plus : dès 1905, Doerr cherche à établir, par des différences sensibles accusées dans les épreuves d'agglutination d'un côté, et de saturation des agglutinines de l'autre, une démarcation entre le Flexner et certains bacilles spéciaux. Au point de vue pathogène et épidémiologique, il remarque que ces derniers bacilles donnent la dysenterie sporadique — et, sous ce terme, il comprend la dysenterie des aliénés, les états dysentériques, et les dysenteries infantiles. Ces remarques sont confirmées, au point de vue biologique, par les recherches sur l'agglutination de Torrey.

Voici donc remise en question la solution du problème de l'étiologie dysentérique, qui paraissait cependant bien acquise. En effet, les observations précédentes caractérisent, d'une façon déjà nette, une série de micro-organismes si importants que Shiga ne dédaigne pas de les ranger dans sa classification de 1906. Il leur réserve un groupe dit intermédiaire, et leur découvre une réaction acide à la mannite qui contribue à les isoler des quatre types classiques, et à

ne pas les confondre avec des bacilles d'espece différente comme les colis.

Or nous avons vu, d'après notre définition du début — définition purement conventionnelle, d'ailleurs, nous avons pris bien soin de le noter — que nous réservions le nom de paradysentériques à une telle catégorie de bacilles. Ainsi se trouve donc limité tant bien que mal, grosso modo, un groupe résiduel — s'il est permis de s'exprimer de cette façon — de bactéries susceptibles de provoquer certaines formes spéciales de dysenteries. Nous allons assister, dans les recherches qui vont suivre, à un inventaire de plus en plus détaillé de ce groupe, à son analyse de plus en plus serrée : mais cet inventaire est à peine commencé, que les dissociations s'esquissent et se multiplient : et Shiga, parlant de ses « bacilles intermédiaires » — de nos paras — en fait déjà l'aveu : « Les résultats de la fermentation, de l'agglutination et de la bactériolyse sont entre eux quelque peu contradictoires. » La série des travaux faits sur la question au cours des dix dernières années va nous confirmer, semble-t-il, dans cette opinion.

En 1909, Karl Heuser décrit une dysenterie à bacilles atypiques dans un asile d'aliénés. La même année, H. de R. Morgan met au point avec Leddingham une série d'études sur nos paradysentériques, qu'il groupe d'après leurs fermentations sucrées et alcooliques. C'est de cette époque que date la première classification de Morgan, dont nous apprendrons à connaître surtout le bacille n° 1. Le même auteur, en 1911, donne dans la *Revue of Hygien*, une revue très détaillée des

espèces dysentériques et paradysentériques faisant fermenter la mannite, divisées en espèces locales et étrangères. Si tous les échantillons étudiés paraissent faire fermenter la mannite, ainsi que l'avait observé Shiga, ils sont différenciés par des réactions sur des milieux extrêmement nombreux et de composition très différente. L'on voit en effet associés glucose, mannite, dulcité, lactose, saccharose, sorbite, galactose, maltose, dextrine, inuline, salacine, arabinose, rhamnose, érythrite, amygdaline, inoduline, etc. Un coup d'œil sur les pages 42 et 43, où ces tableaux sont reproduits, donnera de cette classification, la dernière en date, une idée plus nette que tous les développements. Si Morgan distingue 26 espèces étrangères¹ à la Grande-Bretagne, il ne décrit pas moins de 4 groupes d'espèces locales numérotés de B₁ à B₂₅. Cette classification, d'après les fermentations sucrées ou alcooliques, permet d'induire ceci : si le groupe résiduel des paras a l'unité que peut-être donne une fermentation commune de la mannite, il présente en revanche une foule de variétés paraissant irréductibles les unes aux autres.

Les travaux plus récents vont augmenter le nombre de celles-ci dans de sérieuses proportions. S'inspirant des idées de Morgan, les auteurs semblent d'abord attacher aux réactions chimiques une importance de premier plan.

¹ Parmi elles nous citerons les bacillus infants diarrhoea de Baltimore, de New-York, le bacillus pseudo-dysenteriae A de Kruse, D de Kruse n° 9, D de Kruse n° 10, B. pseudo-dysenteriae n° 12, 13, 14, B. Tor 22 Wilmore, B. R. H., B. Wilmore, B. RET Wilmore, B. 44. W., B. Tor 12/10 W., B. 26/7 W., B. Tor 167 W., B. infants diarrhoea W. 22, 23, 24, B. 162 UP W., B. 167 UP W.

En 1911, W.-S. Harrison publie l'observation d'un bacille non décrit coagulant le lait, Martini met en évidence des paras se rapprochant du type Shiga. L'année suivante, ce sont les travaux de Gauducheau, de P.-H. Bahr à Fiji. Baertlein étudie les cultures des bacilles faisant fermenter la mannite, Hamilton Tebbut à Sydney, C.-S. Buttler aux Philippines insistent sur leur réactions mannitées et hydrocarbonées.

Mais le cadre de notre étude s'élargit : si les réactions d'agglutination n'arrivent pas, d'après Romm et Bulaschow, à différencier entre eux les paras, elles permettent, d'après d'autres auteurs, jointes aux études de pathogénie expérimentale ou clinique, d'ajouter des moyens réels de diagnostic à ceux qui ont été décrits jusqu'alors.

Pendant trois années successives, Denier publie ses recherches sur un bacille spécial, le bacille de Saïgon, qui joue un rôle non négligeable dans les épidémies de juin et juillet au moment de la saison des pluies, et s'associe parfois à l'amibe. Graham à Sumatra décrit au point de vue clinique l'action d'un nouveau type para, le type ϕ . Musgrave et Sison découvrent en 1914, pendant une épidémie des Philippines, un bacille très mobile voisin du Morgan n° 1, mais qui est identifié à un bacille S décrit par Bowmann. Paolo Desdery signale au Piémont une nouvelle espèce pathogène.

La guerre de 1914 éclate. Malgré une surveillance le plus souvent attentive, le brassage humain causé par le conflit mondial, l'infection du sol et des eaux, les conditions précaires dans lesquelles vivent les troupes surtout au cours du premier hiver, favorisent l'éclosion

de quelques épidémies, heureusement assez restreintes sur le front occidental, mais qui paraissent s'être étendues davantage en Orient et sur le territoire africain. Avec elles, l'histoire des bacilles paradysentériques va s'enrichir de nouvelles observations cliniques.

Celles-ci jusqu'alors étaient restées assez rares : il avait été surtout question de la dysenterie des aliénés de Kruse et des diarrhées infantiles qu'avaient contribué à préciser les travaux de Lewiss, Ross, Brian et Orr à Birmingham, Manchester, Londres et Shrewsbury.

Or les différentes épidémies de dysenterie bacillaire observées en guerre sur tous les fronts, vont démontrer que les paras peuvent au moins s'associer aux bacilles typiques, sinon constituer à eux seuls la cause efficiente de la maladie. Et de ce fait, l'étude clinique va marcher de pair avec la différenciation purement bactériologique.

Remlinger et Dumas, dans leur étude sur une épidémie de dysenterie observée en Argonne pendant l'hiver 1914-15, parlent d'un bacille spécial par certains caractères morphologiques et biochimiques. Sacquépée, Burnet et Wissembach font paraître dans le *Paris Médical* leurs recherches sur les diarrhées et dysenteries des armées en campagne, sur lesquelles nous aurons l'occasion de revenir dans un des chapitres suivants.

L'année suivante, en 1916, Nègre, Sergent et Foley mettent en évidence en Algérie le rôle de bacilles qu'ils appellent, nous verrons bientôt pourquoi, pseudodysentériques. Au mois de juin de la même année, Armand Delille, Paiseau et Lemaire, dans une note sur une

épidémie de dysenterie bacillaire à l'Armée d'Orient, remarquent que les bacilles du groupe Morgan prédominent, et arrivent à caractériser ces derniers par leurs réactions d'agglutination négatives pour le Shiga et le Flexner. Un certain nombre d'observations sur les bacilles de la dysenterie des Dardanelles sont relatées par Tribondeau et Fichet. Levaditi et G. Nicolas, au cours de recherches effectuées pendant une épidémie de garnison à Orléans, étudient les fermentations et l'agglutination de nombreux paras. Remlinger fait une communication sur un nouveau bacille dysentérique atypique, le bacille Z. D'Hérelle et Capitan décrivent de nouveaux bacilles dysentériques pathogènes pour les animaux d'expérience, et marquent leurs affinités avec les bacilles dysentériques typiques et le bacille coli. Poursuivant des recherches déjà vieilles, Logan complète la flore bactérienne des fèces dans la diarrhée infantile.

Vient 1917. Leygue et Haguenau au cours de leurs travaux de laboratoire d'armée publient, à l'occasion d'une épidémie de dysenterie bacillaire observée dans la Somme, 30 cas caractérisés par des types se rapprochant du Flexner et 6 cas par le type Morgan. L. Nègre classe en deux groupes 15 races de bacilles atypiques isolés en Algérie.

De leur côté, les Anglais insistent avec C.-J. Martin et J.-F. Williams sur la grande variabilité de caractères de certains bacilles se rattachant plus ou moins au groupe Flexner, tant au point de vue chimique qu'au point de vue de l'agglutinabilité. Douglas Colibrook et W. Parry Morgan publient l'observation de bacilles

atypiques chez des diarrhéiques évacués de Gallipoli et établissent la nature pathogène de ces germes. Des colonies anglaises Harvey Pirie (Est Africain) et Cumingham et King (Bengale) signalent de nouveaux cas de dysentéries à paras.

Dans le camp ennemi, Seligmann insiste sur l'association des bacilles dysentériques et paras dans sa *Zur Bacteriologie der Ruhr im Kriege*, Friedeman poursuit ses recherches sur le même terrain. Ernst Pibram écrit un article sur une toxine dysentérique jusqu'à présent inconnue des origines A. H. de Kruse, faisant fermenter la mannite. Seligman, en 1918, observe un nouveau type de bacilles paradysentériques, agent étiologique d'une forte épidémie, et Köhler publie des expériences de coagglutination de bacilles dysentériques et de bacilles atypiques, de paras. Signalons encore les travaux de Bauch, Arthus, Streit, Schweriner, en mentionnant en particulier une nouvelle communication de Pibram sur les toxines des bacilles faisant fermenter la mannite.

CHAPITRE II

EXPOSITION DU SUJET

Voilà donc une série de travaux sur les paradysentériques, et nous sommes arrivé au point suivant. Nous avons sous les yeux une foule de formes bactériennes qui, considérées isolément, sont plus ou moins bien caractérisées. Mais leur ensemble est si complexe que les limites du groupe résiduel des paras, dans lequel nous avons pu, suivant notre convention du début, ranger individuellement ces bacilles, apparaissent maintenant bien confuses à notre esprit.

L'objet de ce modeste essai sera, dans un premier temps d'analyse au double point de vue bactériologique et clinique, de chercher à fixer une limite entre les bacilles paradysentériques et les bacilles coli, et d'établir les relations qui peuvent exister entre les formes typiques et les atypiques, les classiques et les aberrants, en un mot, entre le groupe bien défini des dysentériques et notre groupe résiduel des paras.

Puis, dans un travail de synthèse, nous esquisserons les traits dominants de ces deux groupes, pour arriver

enfin à une idée générale de la question, à une définition : nous nous efforcerons de donner sinon une solution exacte du problème posé — nous n'avons jamais eu la prétention de la rechercher — du moins une explication qui, tout en gardant son caractère essentiel d'hypothèse, pourra cependant satisfaire quelque peu notre entendement par sa simple clarté.

CHAPITRE III

LE GROUPE DES BACILLES PARADYSENTERIQUES AU POINT DE VUE BACTÉRIOLOGIQUE

Nous allons considérer successivement les rapports des bacilles paradysentériques, avec les colibacilles d'une part, avec les bacilles dysentériques classiques de l'autre.

§ I. — RAPPORTS DES BACILLES PARADYSENTÉRIQUES ET DES COLIBACILLES

Etudions tout d'abord les relations des paradysentériques avec les colis. Nous ferons sur ce point de larges emprunts aux travaux de L. Nègre¹. Ce dernier distingue deux groupes dans les bacilles « qui ressemblent aux bacilles dysentériques des types Shiga et Flexner, mais qui s'en séparent par certains caractères ». Une première catégorie comprend ceux qui ne produisent pas de gaz dans leur action fermentative sur les sucres. Ils doivent, conformément aux idées de Dopter sur ce point, être rattachés aux bacilles dysentériques : ce sont eux qui, d'après notre convention,

¹ L. NÈGRE, Recherches sur les bacilles pseudo-dysentériques au point de vue de leurs affinités avec le bacille dysentérique et le *bacterium coli* (*Ann. I. Pasteur*, avril 1917).

s'appellent paradysentériques. La deuxième catégorie est réservée aux bacilles qui, sur milieux sucrés, donnent des gaz : ce sont les *bacilles pseudo-dysentériques* proprement dits de Nègre.

Deux sous-classes viennent diviser à leur tour ce dernier groupe : les bacilles pseudo-dysentériques *immobiles* et les bacilles *mobiles*.

Dans la *première*, Nègre étudie minutieusement la morphologie et les *actions biochimiques* — les fermentations sucrées en particulier — de douze¹ races spéciales, et arrive aux conclusions suivantes : « Toutes ces races se rapprochent des dysentériques par l'immobilité, l'absence d'odeur et le pouvoir pathogène. Elles se rapprochent du coli par le dégagement de gaz avec le lactose et le glycose, le virage de la gélose lactosée et du petit lait tournesolé, la coagulation du lait, la décoloration de la gélose au rouge neutre et l'aspect de la culture sur pomme de terre. » Faut-il rapprocher de ces résultats ceux de Czaplewski, obtenus la même année que L. Nègre, au cours d'une épidémie de dysenterie bacillaire cliniquement diagnostiquée à Cologne ? Il décrit un bacille encapsulé acidogène, faisant fermenter le lactose avec dégagement gazeux et coagulant le lait.

« D'autre part ces races, continue Nègre, accusent des affinités avec le bacille dysentérique Flexner et avec le bacille coli par leur façon de se comporter sur les milieux vaccinés par les deux microbes. » Serrant les faits de plus près, l'auteur divise ses races en trois

¹ Ray, Bou, Tr. Ali, Sau, Lacas, Riv., Rou., Dont Ber 3.182, Ber 3.103, Dauv.

groupes. Celle du premier¹ ont une parenté plus marquée avec le bacille dysentérique par l'absence de l'un des caractères suivants : fermentation du lactose, virage du petit lait tournesolé, coagulation du lait. Les races du second groupe² ont toutes les propriétés énoncées comme communes avec le bacille coli, mais elles ne dégagent pas toujours de bulles de gaz dans la gélose au rouge neutre. Quand à celles du troisième³, elles ont en plus des caractères des races précédentes, celui de faire toujours légèrement éclater la gélose au rouge neutre et se rapprochent encore plus du bacille coli : l'une d'elles a même comme réaction commune avec ce dernier, l'odeur des cultures.

Lorsque l'on envisage les *réactions biologiques*, l'agglutination permet de rapprocher le premier groupe du Flexner, le troisième du coli. Quand au second, il se comporte comme un groupe intermédiaire entre les deux précédents : c'est dans ce dernier groupe que l'on peut faire rentrer le bacille signalé par l'observation curieuse d'O. Mayer. Celui-ci trouva dans les selles de sujets ayant cohabité avec des dysentériques, un bâtonnet présentant les propriétés agglutinatives du germe dysentérique, et des caractères morphologiques et biochimiques se rapprochant plutôt du bacille coli.

Les résultats donnés par la réaction de fixation du complément se calquent sur ceux que nous venons de lire au sujet de l'agglutination, mais ils permettent d'établir des liens de parenté plus étendus. Des trois

¹ Races Rey, Bou, Tr., Ali.

² Races Sau, Lacas, Riv.

³ Races Rou, Dont, Ber 3.182, Ber 3.103.

groupes envisagés, le premier est le seul qui donne une réaction de fixation franchement positive avec le sérum Flexner, les autres « marquent une affinité pour le bacille coli, soit que leurs sérums donnent une réaction positive avec ce germe, soit que le sérum anti-coli donne une réaction de fixation positive avec ces races ».

Les bacilles immobiles pseudo-dysentériques nous présentent donc avec netteté deux groupes extrêmes se rapprochant l'un du type Flexner, l'autre du bacille coli. Entre ces deux groupes, et empiétant plus ou moins nettement sur eux suivant les caractères envisagés, oscille un groupe intermédiaire.

Nous n'insisterons pas sur la deuxième classe de Nègre, celle des bacilles pseudo-dysentériques *mobiles*. Elle ne diffère en rien de la première si ce n'est que par la mobilité de ses bacilles, ce qui constitue avec le bacille coli un caractère commun de plus, sans grande constance au fond, ni grande signification : Tribondeau et Fichet ont mis en évidence cette variabilité chez trente-huit bactéries isolées de selles dysentériques et recherchées sur bouillon à la sixième heure.

Les bacilles pseudo-dysentériques forment donc un groupe de transition entre deux familles distinctes de bacilles intestinaux. Et ce qui différencie ce groupe de la famille dysentérique, c'est qu'on ne trouve jamais en lui l'association des trois caractères principaux : fermentations sucrées sans production de gaz, réactions d'agglutination et de fixation du complément.

Avant de terminer, nous insisterons sur deux points qui nous paraissent dignes d'intérêt.

Le premier a trait à la tentative de Michaelis qui a

cherché tout récemment sur un terrain voisin de celui sur lequel Nègre expérimentait, une délimitation précise entre les deux familles coli et dysentérique. En 1911, cet auteur avait décrit l'agglutination par les acides des bacilles typhiques. Les bacilles coli et dysentériques ne sont pas agglutinables. Mais si, pour ces derniers micro-organismes, on ajoute une trace d'une substance albuminoïde quelconque, par exemple une petite quantité de sérum sanguin fortement dilué, on observe une agglutination dont l'optimum est différent suivant la quantité d'albumine ajoutée s'il s'agit du coli. Avec les bacilles dysentériques, sauf de rares exceptions, il n'y a pas d'agglutination. En conséquence, l'auteur fait de l'agglutination protéoacide combinée positive une réaction de la famille coli, de l'agglutination combinée négative une caractéristique de la famille dysentérique.

Le second point a trait à la valeur relative des deux caractères biologiques principaux de différenciation : l'agglutination et la fixation du complément. D'une part Nègre insiste dans ses tableaux sur ce fait qu'il est possible, au moyen de cette dernière, de déceler chez ses pseudo-dysentériques des relations avec le coli plus étendues qu'avec agglutination. D'autre part, le fait suivant ressort clairement d'une observation de Seligman : la fixation du complément permet de signaler chez un bacille que l'on hésite à rattacher à la famille coli ou dysentérique, une parenté avec le bacille Flexner, alors que les autres réactions sont muettes. Des huit formes de transition entre les deux familles microbiennes que décrit ce dernier auteur, la première et la

seconde sont inagglutinables et sans propriétés antigènes : mais si les bacilles du troisième groupe sont difficilement agglutinables, ils présentent en revanche des propriétés antigènes strictement spécifiques ; de même, ceux du quatrième, malgré leur agglutination difficile, ont une réaction antigène très voisine de celle du Flexner. La fixation du complément paraît donc la réaction la plus sensible pour le diagnostic.

En résumé, il existe, entre les bacilles paradysentériques et dysentériques proprement dits d'une part, et le bacille coli de l'autre, un groupe de bacilles intermédiaires, les pseudo-dysentériques, qui forment une transition entre les deux familles microbiennes. Ces affinités, assez remarquables pour qu'il soit inutile de les souligner davantage, nous les retrouverons lorsque nous abandonnerons le point de vue bactériologique pur, pour envisager la question du côté clinique.

Cependant, de ce rapide exposé, nous pouvons, semble-t-il, tirer les conclusions suivantes : malgré les liens évidents de parenté qui unissent certaines variétés de paras aux colis, il existe des caractères différentiels — réactions sucrées, d'agglutination et surtout de complément — tels, du moins dans l'état actuel de nos connaissances, qu'ils paraissent capables de délimiter les deux familles avec une approximation, large il est vrai, mais très suffisante en pratique.

§ II. — RAPPORTS DES BACILLES PARADYSENTÉRIQUES AVEC LES BACILLES DYSENTÉRIQUES CLASSIQUES

Nous allons maintenant essayer d'établir les rapports des bacilles paradysentériques avec leurs aînés classi-

ques, les dysentériques proprement dits, ce qui revient plus simplement à étudier comment on a différencié ces deux groupes.

L'un d'eux peut être considéré sous quatre chefs : Hiss, Strong, Flexner et enfin Shiga. D'autre part, à un examen un peu plus approfondi du second, de ce groupe résiduel des paradysentériques qui remplit tout l'espace séparant le Shiga, type le plus stable et le plus individualisé de la famille, des pseudo-dysentériques et des colis, les bacilles qui le composent paraissent s'orienter autour des quatre races classiques émergeant de leur masse.

Cette particularité sur laquelle nous n'insisterons pas davantage, car elle ne tardera pas à s'affirmer dans le cours de cette étude, sera une précieuse donnée dans un sujet aussi complexe : avec un pareil guide, nous appliquerons une analyse qui n'hésitera pas sans doute à faire des dissociations peut-être artificielles, mais, en échange, donnera, nous l'espérons du moins, plus de clarté à l'exposé de la question.

Nous étudierons donc les rapports du Hiss d'une part et du Strong de l'autre avec les paras qui en paraissent voisins — ils formeront les deux premiers groupes de paradysentériques —, nous en ferons de même avec le Flexner et un troisième groupe de paras, avec le Shiga et un quatrième groupe. Et c'est seulement à la fin de ce travail un peu aride, que nous pourrons arriver à la définition de quelques-uns des rapports qui régissent entre eux les bacilles dysentériques et la foule variée des formes atypiques.

**A. — RAPPORTS DES BACILLES PARADYSENTÉRIQUES
ET DU TYPE Y**

Examinons au double point de vue biochimique et biologique le premier groupe des paras : nous les appellerons d'un nom qui ne présume en rien de leur nature, sinon qu'ils sont voisins du type Y, *les para-Hiss*.

Dans la classification de Morgan 1911, celui-ci décrit les *réactions biochimiques* du bacille Duval infant's diarrhœa Baltimore A₄, du bacille Duval infant's diarrhœa New-York A₅ et du bacille pseudo-dysenterie de Kruse A₁₀.

Tous trois agissent sur la mannite et la font fermenter ainsi que le glucose. En revanche, ils ne manifestent aucune action sur les dulcité, lactose, saccharose, sorbite, inuline, salicine, érythrite, amygdaline, isodulite, adonite, glycérine. L'ensemble de ces caractères les rapproche singulièrement des bacilles Y, et aussi, cela est tout à fait évident, du type Flexner.

Cependant, ils s'éloignent de ce dernier par la fermentation qu'ils font naître en milieux mannités. En revanche, sur lait tournesolé, ils donnent une fermentation acide le premier jour, puis alcaline du troisième au quinzième, fermentation nettement différente de celle que détermine le Hiss — réaction alcaline seulement le quinzième jour — ; et la maltose est virée par eux, alors que le Hiss n'a aucune action sur ce milieu sucré.

Ce curieux mélange de réactions, dont quelques-unes sont considérées classiquement comme caracté-

ristiques, rapprochent à la fois nos para-Hiss du type Hiss évidemment, mais aussi du Flexner. Elles permettent par conséquent de supposer que l'on peut rattacher l'Y au bacille Flexner, et deux ordres de raisons viennent à l'appui de cette hypothèse.

Doit-on tout d'abord attacher une importance de premier ordre aux réactions de fermentations sur les sucres et les alcools qui différencient le Hiss du Flexner? Il ne semble pas.

Un coup d'œil attentif nous montre en effet des différences d'interprétation suivant les auteurs sur la façon dont se comportent Flexner et Hiss vis-à-vis des sucres. Il n'est pas nécessaire de revenir sur les fermentations classiques de ces deux types, schématisées plus haut dans un tableau emprunté pour la plus large part à Dopter et Sacquépée. Or, H. de R. Morgan donne dans sa classification de 1911¹ trois variétés de Flexner LIPM, Elstree et Gray, la première différant des secondes par la façon dont elle se comporte vis-à-vis du lait tournesolé, — fermentation faiblement acide les premier et second jours, alors que les autres sont fortement acides le premier jour, pour devenir alcalines le troisième. Le même auteur prête à l'Y de Hiss et Russel une fermentation acide avec la maltose, ce qui est nettement contraire aux données classiques.

Ce n'est pas tout : ces réactions de sucres ou d'alcools ne paraissent pas invariables pour un bacille déterminé comme le Flexner et le Hiss. Nous ne ferons

¹ H. de R. Morgan, The differentiation of the mannite fermenting group of bacillus dysenteriae (*Journ. of Hygien*, mars 1911).

que rappeler l'assez vieille expérience de Lenz qui éleva un bacille du type Y pendant sept ans, bacille qui perdit la propriété de faire fermenter la maltose. Les réactions d'immunité le faisaient cependant reconnaître pour un type Flexner incontestable. Kruse et Shiga remarquèrent également les mêmes déviations des propriétés normales. Hiss mentionne que trois espèces de bacilles élevés pendant longtemps dans les terrains de culture artificiels avaient acquis, contrairement au bacille de Lenz, la propriété de faire fermenter la maltose. Plus récemment, en 1916, Henry Fraser insiste, dans son étude de 819 cas de dysenterie, sur les bacilles qui font fermenter la mannite. On en a décrit, dit-il, plusieurs types suivant leur action sur la maltose, la saccharose ou la dextrine. Mais pour lui, il ne s'agit pas là de types naturels et stables, car leur pouvoir fermentatif en dehors de la mannite peut varier. Ainsi un bacille qui avait, au moment de l'isolement, les caractères de l'Y de Hiss-Russel s'est montré ensuite capable de faire fermenter la dextrine, réaction du type Flexner.

Ces exemples peuvent-ils nous aider à comprendre les rapports communs de nos paras avec les deux types classiques qui paraissent se révéler très voisins? Quoi qu'il en soit, nous ne possédons pas maintenant assez d'éléments tirés des observations précédentes, pour en induire une critique, que nous nous réservons pour plus tard. Il semble cependant que les fermentations sucrées et alcooliques, du fait d'une variabilité remarquable d'aspects, suivant les espèces décrites et pour une même espèce, présentent des difficultés d'interpré-

tation telles qu'elles ne peuvent être considérées comme des éléments de diagnostic de premier plan. De plus, même reléguées à cette place, ces réactions sont incapables par elles-mêmes d'établir une différenciation bien claire entre nos para-Hiss d'une part, et les types classiques Y et Flexner de l'autre, types qui d'ailleurs paraissent unis entre eux par des liens étroits de parenté.

Ces rapports, que les réactions biochimiques font déjà entrevoir, paraissent s'affirmer lorsqu'on se porte sur le *terrain biologique*.

Des cultures locales isolées par Morgan en 1911, 22 sur 26 sont agglutinées par l'Y sérum à des doses faibles. Elles le sont également par le Flexner-sérum dans la proportion de 19 sur 26 à des doses relativement peu élevées, mais présentent cependant une action moins marquée qu'avec l'Y sérum. Il y a lieu de souligner ici simplement cette agglutination croisée de nos paradysentériques vis-à-vis des bacilles dysentériques; et ainsi se trouve confirmé ce que nous venons d'écrire, à propos des réactions fermentatives, au sujet des rapports des para-Hiss et de l'Y d'une part, des para-Hiss et du Flexner de l'autre. Enfin, il est à peine nécessaire de rappeler les réactions croisées classiques entre l'Y et le Flexner, et l'opinion de Romme et Balachow estimant qu'il est à peu près impossible par ces réactions de différencier le bacille 2 du schéma de Lenz du bacille 4, c'est-à-dire l'Y du Flexner.

En résumé, nos para-Hiss semblent être des formes intermédiaires entre les types Y et Flexner, types que les fermentations sucrées ou alcooliques et les réactions

d'agglutination paraissent rapprocher d'une façon plus sensible qu'on ne l'admet classiquement.

B. — RAPPORTS DES PARADYSENTÉRIQUES ET DU TYPE STRONG

Le Strong classiquement possède des réactions fermentatives — un regard sur le tableau de la page 42 suffit à s'en convaincre — et agglutinatives spécifiques : le fait que le Strong-sérum ne réagit ni avec un Y, ni avec un Flexner est bien connu.

Il existe cependant des paradysentériques, des *para-Strong*, qui permettent d'infirmar cette spécificité absolue.

H. de R. Morgan déclare en 1911, à la fin de minutieuses et patientes recherches sur l'agglutination, que « certaines cultures A₁₃ du El Tor, identifiée par Wilmore avec le bacille pseudo-dysenteriae de Kruse est agglutiné par d'égales dilutions de sérums Y, Flexner et Strong, tandis que trois autres cultures étaient agglutinées dans des dilutions variant de 1/50 à 1/400.

Ces faits s'expliquent, lorsqu'on les rapproche de certains autres, dont nous réservons, nous l'avons vu, momentanément la critique. Ces derniers concernent des variations dans un type défini, telles que celui-ci présente au bout d'un certain temps certaines réactions dites caractéristiques d'un autre type. C'est ainsi qu'Henry Fraser rapporte, dans l'observation déjà citée, qu'un bacille du type Strong put avoir ses caractères si bien modifiés qu'il présenta des réactions du type Flexner.

Ce très rapide exposé des rapports de nos parady-sentériques et du type Strong ne permet pas de laisser ce dernier dans un isolement presque absolu au milieu de la famille dysentérique, en faisant entrevoir chez lui quelques liens de parenté avec le Flexner et le Hiss.

C. — RAPPORTS DES PARADYSENTÉRIQUES AVEC LE TYPE FLEXNER

Nous étudierons d'abord les *caractères biochimiques* comparés du Flexner et des parady-sentériques oscillant autour de ce type, des *para-Flexner*, et nous verrons séparément les principales réactions : indol, petit lait tournesolé, milieux lactosés, mannités, maltosés et milieux sucrés et alcooliques en général.

Le Flexner donne de l'*indol*, cela est connu depuis fort longtemps. Ce caractère lui est commun avec des bacilles voisins, comme le Hiss, et le différencie du Shiga et même de bacille de famille nettement différente comme le coli. Quelles sont donc les réactions des para-Flexner cultivés en eau peptonée? Il semble qu'elles ne diffèrent pas sensiblement de celles du Flexner. Morgan ne signale que cinq réactions à l'indol, négatives dans les espèces locales — B₁₄ groupe III (B₁₅ B₁₆), B₁₇ et B₁₈ — et deux dans les espèces étrangères, le A₁₉ — B. Tor 12/10 Wilmore — et A₂₀ (B. Tor 26/7 W.). Faut-il voir avec Cunningham et King, dans la réaction de l'indol, une caractéristique des bacilles qui font fermenter la dextrine? La question est pendante. Quoi qu'il en soit, malgré ces exceptions qui méritent d'être notées, et l'interprétation que l'on

a voulu donner à la réaction, il n'en reste pas moins vrai que, actuellement du moins, cette dernière est incapable de faire le diagnostic du Flexner et des para-Flexner.

Il en est de même des *milieux lactosés*. De part et d'autre, il n'y a pas de dégagement gazeux, qui, l'on s'en souvient, a servi à Dopter d'élément de différenciation dans la délimitation des territoires coli et dysentériques.

Mais voici les réactions à la mannite et à la maltose qui sont classiquement considérées comme des réactions de différenciation entre le type Shiga et le Flexner, mais qui n'ont pu cependant établir une barrière infranchissable entre ce dernier et le bacille de Hiss. Pouvons-nous, grâce à elles, séparer nettement les para-Flexner du type Flexner?

Nous diviserons la question en deux parties : fermentation de la mannite seule, fermentation de la mannite et de la maltose associées.

La *fermentation de la mannite seule* est générale dans à peu près toutes les espèces décrites chez les paras. Les vingt-six espèces de paras étrangères de Morgan fermentent la mannite avec production d'acidité. Il en est de même des vingt-cinq espèces locales : nous signalerons seulement les cultures B₁₃ et B₁₈, où la fermentation est seulement légère. Donc, il n'y a là aucun moyen de diagnostic entre les formes paradysentériques et les bacilles dysentériques proprement dits.

Les *fermentations de la mannité et de la maltose* sont positives chez le bacille Flexner, mais il n'est pas possible de les opposer à une réaction négative des paras,

car il existe dans l'association des deux caractères des variations telles qu'elles ne semblent pas autoriser une classification rigoureuse.

a) *Réactions positives à la mannite et à la maltose.*

Morgan décrit 12 espèces étrangères (sur 26) et 25 espèces locales (sur 25) qui ont les deux fermentations avec production d'acide.

b) *Réaction positive à la mannite.*

— *négative à la maltose et aux autres sucres.*

En 1914, Paolo Desdery décrit 300 cas de dysenterie bacillaire, dont 12 mortels, et l'ensemencement sur Digrafski met en évidence un bacille se distinguant par ce fait qu'il attaque seulement la mannite.

γ. *Réaction positive à la mannite.*

— *négative à la maltose.*

— *variable pour les autres sucres.*

Dans les Foreign Strains de Morgan, la moitié des 25 types décrits n'ont pas d'action sur la maltose, il en est de même de 14 sur 24 des Brittain strains. Rembinger et Dumas, au cours d'une épidémie d'Argonne, ont trouvé d'une façon constante la réaction à la mannite positive, celle à la maltose négative.

δ. *Réaction négative à la mannite.*

— *positive à la maltose.*

W.-S. Harrisson a trouvé dans les selles d'un dysen-

térique chronique un bacille produisant acide et gaz avec la maltose et le glucose, sans action sur les autres sucres : il était d'ailleurs pathogène pour le lapin et le cobayé.

Il existe même des variations de fermentation de la mannite et de la maltose pour un même échantillon, suivant son âge.

Shiga rapporte qu'un échantillon de bacille dysentérique colora d'abord en rouge l'eau de mannite tournesol peptone, puis, les jours suivants, la coloration tourna au bleu. Beaucoup plus récemment, en 1917, C.-J. Martin et Williams font les remarques suivantes : alors que 49 échantillons étudiés faisant partie du groupe Flexner ont tous produit de l'acide avec la mannite, rien n'était aussi variable que leur façon de se comporter vis-à-vis de la maltose. Sur 21 échantillons faisant fermenter la maltose, 5 furent trouvés au bout de six mois dépouillés de ce pouvoir, 5 autres l'avaient gagné.

Que conclure de cette comparaison du Flexner et des para-Flexner au point de vue des deux réactions?

Il semble que les fermentations même dites caractéristiques de la mannite et de la maltose subissent, chez les formes plus ou moins aberrantes des paradysentériques, un effacement graduel. Cette progression est telle, que nous voyons dans ce même groupe de paras oscillant autour du Flexner, certaines variétés¹ se

¹ Espèces étrangères de Morgan : B. infants diarrhœa Baltimore A₆ et New-York A₅, B. pseudo-dysenterix W. A₁₃, A₁₄ et A₁₅, B. Tor W. A₁₈, et même B. 162 UP W. A 25. Espèces locales : Groupe I (B₁ à B₆), Groupe III (A₅ à B₁₆) et B₁₇ à B₁₉.

rapprocher de lui d'une façon remarquable, d'autres¹ s'unir aux para-Y, jusqu'à s'identifier avec eux, d'autres enfin, s'éloignant encore bien davantage, vont se confondre avec les paras voisins des pseudo-dysentériques que nous avons déjà étudiés.

Cette idée hypothétique — car elle n'est évidemment qu'une hypothèse — trouve une nouvelle raison d'être lorsque l'on essaie d'avoir une vue d'ensemble au milieu des autres réactions fermentatives obtenues avec la dulcité, la sorbite, l'inuline, la salacine, l'arabinose, la raffinose, l'érythrite, l'amygdaline, l'isodulcité et l'adonite. Un simple coup d'œil sur les deux tableaux de Morgan, reproduits pages 42 et 43, et dont nous avons déjà plusieurs fois parlé, en dira plus long qu'une fastidieuse énumération, sur l'extrême complexité des réactions qui différencient le Flexner des paras et divisent ces derniers entre eux. Il nous semble cependant que ces modes de classification, malgré leurs allures scientifiques, sont quelque peu artificiels pour deux sortes de raisons.

C'est d'abord le caractère secondaire de ces réactions, caractère basé sur ce fait que les sucres et alcools servant de réactifs sont de nature complexe et le plus souvent hétérogène. Les hexoses, comme le galactose,

¹ Espèces étrangères Morgan : B. pseudo-dysenteriae A Kruse A₈, B Kruse A₉, D Kruse A₁₀, B. pseudo-dysenteriae Wilmore A₁₂, B. Tor RH B. Wilmore A₁₆, B. Tor RET W. A₁₇, B. Tor 12/10 W. A₁₉, B. Tor 26,27 W. A₂₀, B. Tor 167 W. A₂₁, B. infants diarrhoea W. A₂₂A₂₃A₂₄; B. 167 UP W. A₂₆.

Espèces locales : Groupe II (B₇ à B₁₃), B₁₄ et groupe IV (B₂₀ à B₂₃).

Bacille de Remlinger et Dumas, Bacille de Douglas, Colibrook et Parry Morgan.

se mêlent aux pentoses, tels que le xylose et l'arabinose, les polysaccharides, comme la maltose, aux mosaccharides, tels que la lévulose, et les alcools polyatomiques à forme cyclique comme l'inosite, ou les hexites, telle que la sorbite, sont examinés pêle-mêle avec les polysaccharides, comme le glycogène ou les albumoïdes du type des gélatines. Dès maintenant, nous pouvons nous étonner qu'il soit indifférent de considérer les différentes réactions bacillaires; sans trop tenir compte de la composition chimique des divers milieux, et que l'on n'ait pas cherché, à notre connaissance du moins, s'il existe un rapport entre la parenté chimique des milieux et la parenté biochimique de nos divers bacilles dysentériques. Nous posons ici simplement la question, en réservant le développement à la fin de cet essai.

Quoi qu'il en soit, nous devons ajouter que ces phénomènes de désintégration sucrée ou alcoolique ne paraissent pas se comporter comme des phénomènes purement chimiques : il s'agit, en effet, non de l'action réciproque de deux produits chimiques, mais de l'écoulement simultané de phénomènes biologiques. Spécialement dans les milieux qui nous intéressent ici, une série de produits de désintégration des molécules plus ou moins complexes contenues dans les milieux de culture, s'écoulent côte à côte. Des produits de scission, les uns ont un caractère neutre ou alcalin, les autres un caractère acide. Suivant que l'activité de la bactérie semée sur le terrain de culture est plus forte pour les uns ou pour les autres, des produits de scission, alcalins ou acides, seront mis en liberté et se feront

ESPÈCES ÉTRANGÈRES A LA GRANDE-BRETAGNE DE BACILLES DYSENTÉRIQUES FAISANT FERMENTER LA MANNITE

	Motilité	Glucose	Mannite	Dulcité	Lactose	S. canne	Lait tournaesolé			Indol	Gélatine	Galactose	Maltose	Dextrine	Inuline	Salicine	Arabino- saccharose	Rahmose	Erythrite	Amygdaline	Inducible	Adonite	Glycérine
							1 jour	3 jours	15 jours														
B. <i>Fleener LIPM</i> A ₁	NM	A	A	..	..	..	a	a	a	++	..	..	A	A	a	..	..	A	a	..	..	..	..
B. <i>Fleener Elstree</i> A ₂	»	A	A	..	..	..	A	a	a	+	..	..	A	A	..	..	..	A	a	..	..	..	..
B. <i>Fleener Gray</i> A ₃	»	A	A	..	..	..	A	a	a	++	..	..	A	A	..	..	..	A	a	..	..	..	..
B. <i>Duvalinfant's diarrhoea</i> Baltimore A ₄	»	A	A	..	..	..	A	a	a	+	..	..	A	A	..	..	..	A	a	..	..	..	..
— New-York A ₅	»	A	A	..	..	..	a	a	a	+	..	..	A	A	..	..	..	A	a	..	..	..	..
B. <i>Hiss and Russel Lenz</i> ... A ₆	»	A	A	..	..	..	..	A	A	++	A	..	A	A	..	..	..	A	A	..	..	..	..
B. <i>Strong</i> A ₇	»	A	A	..	..	..	a	a	a	++	..	..	A	..	..	..	..	A	A	..	..	..	..
B. <i>Pseudo-dysenteriae</i> A Kruse... A ₈	»	A	A	..	..	..	a	a	a	++	..	..	A	..	..	..	..	A	A	..	..	..	..
B — ... A ₉	»	A	A	..	..	..	a	a	a	++	..	..	A	..	..	..	..	A	A	..	..	..	..
D — .. A ₁₀	»	A	A	..	..	..	a	a	a	++	..	..	A	..	..	..	..	A	A	..	..	..	..
B. <i>Flexner</i> (El Tor)... A ₁₁	»	A	A	..	..	..	a	a	a	+	..	..	A	..	..	..	..	A	A	..	..	..	..
B. <i>Pseudo-dysenteriae</i> W. A ₁₂	»	A	A	..	..	..	a	a	a	++	..	..	A	..	..	..	..	A	A	..	..	..	..
— A ₁₃	»	A	A	..	..	..	a	a	a	++	..	..	A	..	..	..	..	A	A	..	..	..	..
— A ₁₄	»	A	A	..	..	..	a	a	a	+	..	..	A	..	..	..	..	A	A	..	..	..	..
B. <i>Tor 22 Wilmore</i> A ₁₅	»	A	A	..	..	..	a	a	a	+	..	..	A	..	..	..	..	A	A	..	..	..	..
B. <i>Tor RHB Wilmore</i> ... A ₁₆	»	A	A	..	..	..	A	a	a	++	..	..	A	..	..	..	..	A	A	..	..	..	..
B. <i>Tor RET Wilmore</i> ... A ₁₇	»	A	A	..	..	..	a	a	a	++	..	..	A	..	..	..	..	A	A	..	..	..	..
B. <i>Tor 44 Wilmore</i> ... A ₁₈	»	A	A	..	..	..	a	a	a	++	..	..	A	..	..	..	..	A	A	..	..	..	..
B. <i>Tor 12/10 Wilmore</i> ... A ₁₉	»	A	A	..	..	..	a	a	a	++	..	..	A	..	..	..	..	A	A	..	..	..	..
B. <i>Tor 26/7 Wilmore</i> ... A ₂₀	»	A	A	..	..	..	a	a	a	—	..	..	A	..	..	..	..	A	A	..	..	..	..
B. <i>Tor 167 Wilmore</i> ... A ₂₁	»	A	A	..	..	..	a	a	a	++	..	..	A	..	..	..	..	A	A	..	..	..	..
B. <i>Infant's diarrhoea</i> W... A ₂₂	»	A	A	..	..	..	a	a	a	++	..	..	A	..	..	..	..	A	A	..	..	..	..
B. <i>Infant's diarrhoea</i> W... A ₂₃	»	A	A	..	..	..	a	a	a	++	..	..	A	..	..	..	..	A	A	..	..	..	..
B. <i>Infant's diarrhoea</i> W... A ₂₄	»	A	A	..	..	..	a	a	a	++	..	..	A	..	..	..	..	A	A	..	..	..	..
B. <i>162 UP Wilmore</i> ... A ₂₅	»	A	A	..	..	..	A	A	a	+	..	..	A	..	..	..	..	A	A	..	..	..	..
B. <i>167 UP Wilmore</i> ... A ₂₆	»	A	A	..	..	..	a	a	a	++	..	..	A	..	..	..	..	A	A	..	..	..	..

ESÈCES LOCALES A LA GRANDE-BRETAGNE DE BACILLES DYSENTÉRIQUES FAISANT FERMENTER LA MANNITE

	Motilité	Glucose	Mannite	Dulcité	Lactose	S. canne	Lait tournaisé				Indol	Sorbitol	Célatine	Galactose	Mallose	Dextrine	Inuline	Salicine	Arabinose	Rahmose	Erythritol	Amygdaline	Inoduline	Glycérine
							1 jour	3 jours	45 jours															
GROUPE I.....	NM	A	A	..	..	..	A	..	..	++	A	..	A	A	A	A	..	..	A	A	..	..	..	..
	B ₁	A	A	..	..	..	A	..	..	++	A	..	A	A	A	A	..	..	A	A	..	..	..	..
	B ₂	A	A	..	..	..	A	..	..	++	A	..	A	A	A	A	..	..	A	A	..	..	..	..
	B ₃	A	A	..	..	..	A	..	..	++	A	..	A	A	A	A	..	..	A	A	..	..	..	..
	B ₄	A	A	..	..	..	A	..	..	+	A	..	A	A	A	A	..	..	A	A	..	..	..	..
	B ₅	A	A	..	..	..	A	..	..	+	A	..	A	A	A	A	..	..	A	A	..	..	..	..
	B ₆	A	A	..	..	..	A	..	..	+	A	..	A	A	A	A	..	..	A	A	..	..	..	..
GROUPE II.....	B ₇	A	A	..	..	..	A	..	..	+	A	..	A	A	A	A	..	..	A	A	..	..	..	..
	B ₈	A	A	..	..	..	A	..	..	++	A	..	A	A	A	A	..	..	A	A	..	..	..	..
	B ₉	A	A	..	..	..	A	..	..	++	A	..	A	A	A	A	..	..	A	A	..	..	..	..
	B ₁₀	A	A	..	..	..	A	..	..	+	A	..	A	A	A	A	..	..	A	A	..	..	..	..
	B ₁₁	A	A	..	..	..	A	..	..	+	A	..	A	A	A	A	..	..	A	A	..	..	..	..
	B ₁₂	A	A	..	..	..	A	..	..	+	A	..	A	A	A	A	..	..	A	A	..	..	..	..
	B ₁₃	A	A	..	..	..	A	..	..	+	A	..	A	A	A	A	..	..	A	A	..	..	..	..
GROUPE III.....	B ₁₄	A	A	..	..	..	A	..	..	+	A	..	A	A	A	A	..	..	A	A	..	..	..	..
	B ₁₅	A	A	..	..	..	A	..	..	-	A	..	A	A	A	A	..	..	A	A	..	..	..	..
	B ₁₆	A	A	..	..	..	A	..	..	-	A	..	A	A	A	A	..	..	A	A	..	..	..	..
	B ₁₇	A	A	..	..	..	A	..	..	-	A	..	A	A	A	A	..	..	A	A	..	..	..	..
	B ₁₈	A	A	..	..	..	A	..	..	-	A	..	A	A	A	A	..	..	A	A	..	..	..	..
	B ₁₉	A	A	..	..	..	A	..	..	+	A	..	A	A	A	A	..	..	A	A	..	..	..	..
	B ₂₀	A	A	..	..	..	A	..	..	+	A	..	A	A	A	A	..	..	A	A	..	..	..	..
GROUPE IV.....	B ₂₁	A	A	..	..	..	A	..	..	++	A	..	A	A	A	A	..	..	A	A	..	..	..	..
	B ₂₂	A	A	..	..	..	A	..	..	++	A	..	A	A	A	A	..	..	A	A	..	..	..	..
	B ₂₃	A	A	..	..	..	A	..	..	++	A	..	A	A	A	A	..	..	A	A	..	..	..	..
	B ₂₄	A	A	..	..	..	A	..	..	++	A	..	A	A	A	A	..	..	A	A	..	..	..	..
	B ₂₅	A	A	..	..	..	A	..	..	++	A	..	A	A	A	A	..	..	A	A	..	..	..	..
	B ₂₆	A	A	..	..	..	A	..	..	++	A	..	A	A	A	A	..	..	A	A	..	..	..	..

7. — Les caractères typographiques donnés par Morgan dans la *Revue of Hygien*, de 1911

[illegible]

reconnaître à la coloration bleue ou rouge de la matière colorante tournesolée employée comme indicateur dans le milieu de culture. Mais lorsque, pour des raisons que nous essaierons de développer ailleurs, causes, disons-le tout de suite, aussi bien extrinsèques qu'intrinsèques, nous avons un changement progressif dans l'avidité d'une bactérie envers les composants du terrain de culture, la réaction tournesolée subit un virage remarquable, et nous sommes enclins à supposer un élément de diagnostic entre deux variétés voisines, là où il n'y a peut-être qu'un phénomène d'adaptation d'une même variété.

C'est pourquoi nous ne nous étonnerons pas — sans chercher momentanément l'explication de ce phénomène — des variations de fermentations dans le temps pour un échantillon donné. Et ceci est la seconde des raisons qui nous font émettre des doutes sur la valeur des classifications basées sur les fermentations sucrées ou alcooliques.

Martin et Williams rapportent en effet, en 1917, qu'au cours de recherches sur la dysenterie bacillaire ayant porté sur 217 cas, ils ont réussi à isoler 49 échantillons du type Flexner. Ils ont remarqué que rien n'était aussi variable que leur manière de se comporter vis-à-vis des sucres tels les dextrine, raffinose, arabinose, isodulcite, maltose, saccharose, sorbite et glycérine. Fait intéressant, les propriétés biochimiques de ces bacilles subissaient des variations dans le temps : examinés à six mois de distance, plusieurs d'entre eux ne présentaient plus les mêmes caractères. Par exemple, sur 13 échantillons décomposant la sorbite, 4 ont perdu

le pouvoir de la décomposer, 2 qui ne l'avaient pas l'ont gagné. De même sur 3 bacilles qui, primitivement, avaient fait fermenter le saccharose, 2 ont perdu cette propriété au bout de ce laps de temps. Et nous signalerons, en terminant, l'opinion de Fraser émise également en 1917 : il écrit au sujet des soi-disant types décrits depuis Flexner, qu'il ne s'agit pas là de formes naturelles et stables, car leur pouvoir fermentatif, en dehors de la mannite, est essentiellement variable.

En somme, les réactions que nous venons d'étudier ont mis en évidence quelques faits en faveur d'une hypothèse que nous avons vu prendre corps au cours des pages précédentes. Les bacilles paradysentériques que nous connaissons jusqu'ici paraissent s'échelonner du type Flexner, dont certains sont très voisins, à l'Hiss qu'ils relient sans doute au précédent, et, de là, par une transition à peine sensible, aux pseudo-dysentériques et aux colis, grâce à une série de variétés qu'il est fort difficile, du moins morphologiquement et par les réactions biochimiques, de différencier entre elles.

Les *réactions agglutinatives* vont nous apporter quelques précisions dans cet ordre d'idées.

Ces réactions ont déjà été cherchées depuis longtemps dans le groupe paradysentérique. C'est ainsi que Ebeling, au cours d'une épidémie ayant sévi pendant l'été de 1911, a noté, entre autres choses, l'isolement à côté des bacilles classiques de la dysenterie des races qui différaient fortement des premières, à tel point qu'elles ne paraissaient pas dysentériques, mais qui étaient agglutinées plus ou moins fortement par le

sérum spécifique. Et il conclut que l'existence de cette « para-agglutination » a, au point de vue diagnostique, une importance qu'il ne faut pas négliger.

L'agglutination peut même confirmer l'existence d'une dysenterie bacillaire, diagnostiquée cliniquement, alors que les recherches bactériologiques ont été négatives. Köhler a examiné 26 sérums de malades ayant des symptômes cliniques de la dysenterie, mais chez lesquels l'examen bactériologique des selles donna des résultats négatifs : or, l'épreuve de l'agglutination se montra 24 fois positive.

Signalons enfin le cas de Remlinger qui montre la possibilité d'une séparation entre l'agglutination par le sérum d'animaux immunisés et par le sérum d'un sujet atteint. Aucun sérum de dysentérique, même celui du malade qui en était porteur, n'agglutine le nouveau bacille dysentérique et atypique décrit par l'auteur, qui n'est agglutiné non plus par aucun des divers sérums préparés contre les bacilles paradysentériques classés. Mais le sérum d'un animal préparé contre ce bacille l'agglutine à 1/3000.

Nous n'avons dit un mot des modalités de cette paraagglutination que pour chercher les rapports de cette dernière avec les réactions agglutinantes du Flexner et du Hiss. En un mot la loi de Martini-Lenz, en ce qui concerne l'agglutination par le sérum d'animaux immunisés, et le sérum de sujets atteints de dysenterie bacillaire, se vérifie-t-elle au sujet de la différenciation du type Flexner et des paras qui oscillent autour de lui ?

Il ne semble pas.

Un examen des formes étrangères de Morgan montre combien le sérum du Flexner et aussi du Y — ceci n'a rien d'étonnant en soi, d'après l'hypothèse que nous avons faite — agglutinent à des doses relativement faibles différents paradysentériques. L'agglutination par le Flexner sérum a lieu au $1/20.000$:

Pour le bacille pseudo-dysenteriae A de Kruse A_8 ;

Pour le bacille pseudo-dysenteriae Wilmore El Tor A_{13} ;

Pour le bacille infants diarrhoea Wilmore A_{23} .

Au-dessous de $1/5.000$:

Pour les bacilles infants diarrhoea Wilmore A_{22} et A_{24} .

L'agglutination par l'Y sérum a lieu au $1/20.000$:

Pour les bacilles pseudo-dysenteriae A de Kruse A_8 et D de Kruse A_{10} et A_{11} ;

Pour les bacilles pseudo-dysenteriae Wilmore, A_{13} , A_{22} , A_{23} et A_{24} ;

Pour les bacilles Tor R H B A_{16} ;

Pour le bacille Tor 167 A_{21} .

Au-dessous de $1/5.000$:

Pour le bacille pseudo-dysenteriae Wilmore A_{14} ;

Pour le bacille Tor 26/7, Wilmore A_{20} .

La discussion sur les formes locales de Morgan conduirait à des résultats analogues. Nous pouvons rapprocher ces faits de celui de Fraser remarquant que son échantillon *bureau of science de Manille* était fortement agglutiné par les sérums Flexner et Y.

Une dernière question se pose avant d'en avoir terminé avec la loi de Martini-Lenz : se vérifie-t-elle en ce qui concerne la différenciation des divers paras entre eux ? Fraser dans son étude de 819 cas de dysenterie,

à laquelle nous avons fait allusion plusieurs fois, a réussi à obtenir très nettement, dit-il, des réactions croisées d'agglutination entre les différents types isolés par lui de bacilles dysentériques agissant plus ou moins bien sur la mannite.

L'analyse des phénomènes d'agglutination, loin d'établir des différenciations absolues entre le Flexner, le Hiss et les paras d'une part, entre les différents paras de l'autre, n'a donc fait, en pénétrant plus finement dans les détails, à cause de la plus grande sensibilité de la méthode, que nous confirmer dans notre hypothèse tirée des résultats des phénomènes biochimiques.

Il résulte, en effet, des rapports des paradysentériques que nous connaissons, avec le Flexner, le Hiss et même le Strong — ce dernier est une forme assez rare pour que nous puissions lui faire jouer un rôle secondaire — une relation étroite, sinon intime, entre des bacilles envisagés. Morphologiquement ils se confondent, les réactions fermentatives ne parviennent qu'à souligner, chez les paras qui gravitent autour des formes classiques, du Flexner en particulier, toute une gamme de réactions intermédiaires. Quant à l'agglutination, elle permet d'étudier d'une façon plus complète les formes transitoires : celles-ci, nous l'avons vu à propos des fermentations sucrées et alcooliques, s'échelonnent depuis le Flexner, en passant par le Hiss qui se rattache à lui, jusqu'aux paradysentériques assez aberrants pour devenir voisins des pseudo-dysentériques, et par eux des colis.

C'est pour mieux faire ressortir cette union que nous

appellerons l'ensemble du type Flexner et des para-Flexner, du Hiss et des para-Hiss, même du Strong et de ses paras, *le groupe Flexner*.

**D. — RAPPORTS DES PARADYSENTÉRIQUES
AVEC LE BACILLE SHIGA**

L'étude des rapports de certains paradysentériques avec le type Shiga permet de supposer que le groupe Flexner lui-même n'est pas absolument indépendant de ce type.

En effet, au point de vue de ses *réactions biochimiques*, le Shiga est caractérisé par les réactions que nous pouvons schématiser de la façon suivante :

Indol, o.

Sur gélose, donne des colonies délicates, souvent un peu visqueuses, dégageant une odeur caractéristique de sperme.

Maltose, o.

Mannite, o.

Or, il existe des bacilles qui, bien que se rattachant au type Shiga, ne présentent pas certaines des réactions caractéristiques : ce sont des paradysentériques spéciaux, les *para-Shiga*.

Martini, en effet, dans ses recherches microbiologiques au Chantoung en 1911, décrit des bacilles culturellement et morphologiquement semblables au bacille de Shiga-Kruse, mais dont un élément de différenciation principal réside dans l'absence d'odeur de sperme des cultures.

Bien plus, les deux réactions de fermentation négative très connues et considérées comme caractéristiques, ne sont pas absolues chez certains bacilles paras,

peuvent être positives, et marquent ainsi une relation évidente avec le groupe Flexner.

La réaction à la maltose peut être positive. Gauducheau isole, dans un cas de dysenterie bacillaire, un bacille qu'il considère comme un bacille intermédiaire entre le Shiga et l'Y. Il est analogue au Shiga par des réactions agglutinatives — et même par celles des précipitines de Kraus, et de saturation des agglutinines Castellani; il en diffère par son action fermentative légère mais franchement positive sur la maltose.

La réaction à la mannite peut donner lieu à des remarques analogues en ce qui concerne non plus certains para-Shiga, mais le type Shiga lui-même. Pottevin a mis ce point en évidence. On dit classiquement, en effet, que le type Flexner attaque la mannite et que le Shiga reste sans action sur elle. En faisant des dosages, l'auteur a constaté que la mannite est parfaitement attaquée par ce dernier. Elle l'est en proportion d'autant plus grande que le milieu de culture est plus riche en peptone. Si la réaction devient alcaline, cela veut dire tout simplement, d'après l'auteur, que l'acidité produite est inférieure à l'alcalinité produite par l'attaque des produits azotés du bouillon.

Les caractères biochimiques sont donc loin d'établir entre le type Shiga et le groupe Flexner une délimitation absolue. Certaines réactions du Shiga sont peut-être moins caractéristiques qu'on le prétend classiquement : peut-on, en effet, après les recherches de Pottevin, invoquer la différence de l'action des milieux mannités comme éléments de différenciation essentiels entre les deux types principaux de bacilles dysentériques ? Et

les autres caractères sont capables de s'atténuer jusqu'à disparaître dans toute une catégorie de paradysentériques interposés entre le Shiga et le groupe Flexner.

Passons aux *réactions biologiques* :

On admet classiquement que le sérum d'un homme atteint de dysenterie grave agglutine le bacille de Shiga. Cette propriété découverte et mise en lumière par Shiga, propriété qui apparaît dans le sang sept jours après le début de la maladie, et persiste plusieurs semaines après la guérison, serait spécifique. En un mot, le bacille Shiga n'est agglutiné que par le Shiga-sérum ; le Flexner-sérum, le Hiss-sérum, le Strong-sérum n'ont aucune action sur lui.

Peut-on accepter sans discussion une aussi rigoureuse formule ? Trois ordres de raisons nous amèneront à émettre un doute. C'est d'abord la variabilité de ce caractère biologique mise en lumière tout récemment par Bauch ; c'est en second lieu la communauté des réactions du Shiga et des para-Shiga, l'une conditionnant l'autre ; c'est enfin l'existence de para-Shiga servant de formes intermédiaires entre leur type classique et le groupe Flexner.

Bauch a montré la variabilité pour un même bacille du pouvoir d'agglutination. A côté des bacilles classiques de Shiga, dit-il, il n'est pas rare de trouver dans les selles dysentériques des bacilles qui, par l'aspect de leurs colonies et leurs caractères cultureux, simulent à s'y méprendre les bacilles typiques et n'en diffèrent que par l'absence d'agglutination. L'auteur essaie de leur rendre leur agglutination par le sérum spécifique. Il y parvient de deux façons : soit en pratiquant un

certain nombre de repiquages en milieu artificiel, soit en chauffant ces microbes pendant une heure. — Porges.

Le second point auquel nous avons fait allusion plus haut, c'est que cette agglutination n'est pas rigoureusement spécifique. L. Duenner et Ilse Lauber ont observé que l'agglutinabilité des bacilles dysentériques variait au point qu'une race très sensible de bacilles Shiga s'est trouvée agglutinée par le sérum de malades qui n'étaient certainement pas atteints de dysenterie, et cela à une dilution de 1/80. Romm et Balaschow précisent ce caractère en étudiant l'agglutination combinée du Shiga et de ses paras. Ils recherchent dans ces cas d'épidémie les réactions d'agglutination qui furent constantes — elles n'ont manqué que dans 7,6 pour 100 des cas étudiés : considérant l'agglutination comme positive au 1/50 pour le Shiga-sérum, et au 1/100 pour le sérum des autres bacilles, et la trouvant du cinquième au quatorzième jour, ils arrivent aux conclusions suivantes : dans les cas d'infection causée par le type Shiga, le sérum des malades agglutine non seulement ce dernier mais aussi les différentes variétés du même groupe à un taux égal et même supérieur. Köhler, en tenant seulement compte des gros amas, et en affirmant seulement le diagnostic positif lorsque, pour le Shiga, l'agglutination se fait au 1/40 et pour ce qu'il appelle les pseudo-dysentériques au 1/80, fait remarquer que le bacille de Shiga donne lieu non seulement à des agglutinines spécifiques, mais encore à des agglutinines agissant sur des bacilles pseudo-dysentériques — nos para-Shiga. L'inverse ne s'observe pas.

Nous essaierons dans la suite de ce travail d'ébaucher une explication de ce phénomène noté déjà par Romm (agglutination nulle ou très peu forte). Et l'auteur tire de ces faits la conséquence suivante : « Dans les cas douteux, lorsque l'on constate que le sérum agglutine nettement le bacille de Shiga, on peut affirmer qu'il s'agit de ce dernier, alors même que le sérum agglutinerait fortement certains bacilles pseudo — nous dirions para — dysentériques. »

Enfin ce mode d'agglutination non complètement spécifique semble se relier au mode d'agglutination du groupe Flexner par une série de paraagglutinations. C'est dans cet ordre d'idées que se placent les observations de Seligman. Sur les 34 échantillons isolés par cet auteur au cours d'une épidémie, 14 n'ont présenté au point de vue de leur classification aucune difficulté (5 Shiga et 9 Flexner). Quant aux 20 autres, l'auteur s'est vu obligé de créer pour certains d'entre eux des groupes spéciaux. L'ensemble de ces derniers atteint le chiffre de 8 : nous avons vu déjà, à propos des rapports des paras et des colis les 4 premiers ; ce sont les derniers au contraire qui vont maintenant retenir notre attention. Le cinquième groupe n'est autre que le Flexner type. Le sixième groupe se compose de formes bacillaires ressemblant plus ou moins au Flexner, mais agglutinables également par le sérum anti-Shiga et anti-Flexner. Les formes bacillaires du septième se rapprochent biologiquement du Shiga, mais restent difficilement agglutinables. Le huitième groupe renferme le Shiga type. Notons, avant d'en finir avec Seligman, que sa classification présente cer-

taines garanties, car l'auteur a commencé à s'assurer qu'il avait affaire à des bacilles réellement pathogènes et agglutinables par les sérums des malades chez lesquels ils ont été isolés.

L'induction qui paraît logique après une étude un peu attentive des rapports du Shiga et de ses parady-sentériques, c'est que non seulement les réactions biochimiques, mais aussi et surtout les réactions biologiques agglutinatives, sont impuissantes à établir une différenciation nette entre ces deux groupes bacillaires ; elles ne servent qu'à préciser, chez les bacilles parady-sentériques, les formes de transition qui vont établir les rapports certains, sinon étroits, qui paraissent unir le type Shiga au groupe Flexner.

E. — RÉSUMÉ

L'étude des quatres groupes de bacilles parady-sentériques que nous avons artificiellement créés pour les besoins de l'analyse et la clarté de l'exposé, nous a conduit aux conclusions suivantes :

Les différents bacilles dysentériques doivent donc rester groupés autour des deux grands types de bacilles dysentériques Shiga et Flexner, et il y a par conséquent, semble-t-il, deux groupes, deux races dysentériques. Mais ajoutons que ces races ne semblent pas sans rapports l'une avec l'autre ; et ce seraient les bacilles parady-sentériques qui réaliseraient entre elles de solides et multiples traits d'union, et permettraient de croire à leur parenté réelle.

Cette parenté, au point de vue spécificité, a été démontrée d'ailleurs dans une étude très serrée par

Dopter, à qui nous empruntons à titre de conclusion de tout notre chapitre, les principaux traits de sa magistrale argumentation.

« La recherche des précipitines (réaction de Kraus) dans le sérum des animaux vaccinés les uns contre le bacille de Shiga, les autres contre le bacille de Flexner m'a montré ce qui suit :

1° Un immun-sérum obtenu avec l'un des bacilles dysentériques contient des précipitines spécifiques pour le bacille qui a servi l'immunisation.

2° Un immun-sérum obtenu avec Shiga contient des précipitines aussi pour tous les échantillons connus de bacilles dysentériques. Elles existent en moins grande abondance dans le filtrat des cultures de bacilles qui rentrent dans le groupe Flexner et les pseudo-dysentériques.

« Sans constituer une preuve décisive de l'unité spécifique de ces différents germes, ce résultat est un argument à faire valoir en sa faveur. De plus, les divers bacilles du groupe Flexner, ainsi que les divers pseudodysentériques (*que, nous le rappelons, nous avons confondus, sauf les pseudo-dysentériques de Nègre, sous le nom de paradysentériques*) et notamment le pseudo-dysentérique des aliénés de Kruse, et l'un d'eux que j'ai pu isoler en 1904, se comportent vis-à-vis de la réaction de Kraus d'une façon identique. Par conséquent, au point de vue de la spécificité, le type Flexner ne saurait être dissocié.

« Ces faits concordent d'ailleurs pleinement avec ceux que j'ai constatés sur l'agglutination non plus du filtrat, mais des cultures vivantes; leurs propriétés

agglutinantes sont les mêmes avec un sérum agglutinant ».....

..... « La preuve biologique définitive devait m'être fournie par la recherche comparée de la réaction de fixation de Bordet — recherche de la sensibilisatrice spécifique — qui constitue le réactif le plus sensible de la spécificité microbienne. Les résultats obtenus ont été les suivants.

« Dans le sérum des animaux vaccinés contre un des bacilles dysentériques ainsi que dans le sérum des malades atteints de dysenterie bacillaire, il existe une sensibilisatrice spécifique ; dans un même sérum, impressionné par l'un ou par l'autre des divers types, elle s'y montre au même titre et au même taux que les bacilles du type Shiga et ceux du type Flexner. Autrement dit, en expérimentant sur un sérum de malade injecté par le Shiga, par exemple, la réaction de fixation de Bordet est positive aussi bien avec le Shiga lui-même qu'avec le bacille de Flexner, de Hiss, de Strong, de Duval, le pseudo-dysentérique de Kruse et les autres échantillons les plus connus. De plus, son intensité est identique, quel que soit le germe mis en expérience. »

Nous pouvons dès maintenant avoir une idée assez claire de notre hypothèse du début au sujet des races dysentériques.

Le Shiga paraît l'échantillon le plus pur, le mieux caractérisé de la famille. Au-dessous de lui, avec des transitions insensibles, un groupe de paradysentériques nous conduit à la race Flexner, dont la variabilité des propriétés biologiques paraissent s'opposer à la différenciation du Shiga.

Cependant quelques bacilles ont su garder dans cette race certains caractères, secondaires certes, mais qui ont attiré sur eux l'attention des observateurs : nous voulons parler du Flexner, du Hiss et aussi du Strong.

Et la conclusion, déjà ancienne, de Dopter, garde toute sa valeur : « Si donc on ne peut proclamer encore l'identité des bacilles dysentériques (*par ce terme nous entendons bacilles dysentériques et paras*) on peut du moins affirmer leur unité spécifique. »

CHAPITRE IV

LE GROUPE DES BACILLES PARADYSENTÉRIQUES AU POINT DE VUE CLINIQUE

On a classiquement l'habitude de différencier, au point de vue clinique, les paras des dysentériques types par deux caractères principaux : d'abord par l'évolution fort bénigne des maladies qu'ils provoquent chez l'homme, ensuite par la différence des effets de l'inoculation chez les animaux, différence due à l'absence de toxicité de leurs cultures.

Cette vue générale nous paraît une solution un peu schématique du problème envisagé, et c'est pourquoi, bien que fort respectueux des doctrines classiques, nous nous permettrons d'émettre quelques réserves à leur sujet.

En effet, pour ne traiter momentanément que le **premier point — évolution clinique chez l'homme** — nous allons essayer de montrer que les paras sont non seulement capables d'avoir une action pathogène marquée dans la dysenterie infantile, mais qu'ils jouent un rôle assez important, dans les diverses diarrhées et dysenteries de l'adulte.

L'action des paradysentériques dans la diarrhée infantile était connue depuis fort longtemps. Citons les travaux de Wolstein, Park, Duval et Shorer, Cordes, Weaver et Turniccliffe, de Torrey.

De 1905 à 1908, nous assistons à des recherches effectuées sur une large échelle par Morgan et ses collaborateurs de l'Institut Lister, recherches qui furent limitées aux bacilles aérobies faisant fermenter le lactose et ne liquéfiant pas la gélatine — c'est-à-dire au groupe renfermant les bacilles dysentériques, typhoïdiques et paratyphoïdiques. — Elles portèrent sur des centaines d'examens. Un grand nombre d'organismes furent isolés, mais un seul se faisait remarquer par sa fréquence « et accusait un rapport constant avec la diarrhée infantile ; ce fut un bacille particulier appartenant au groupe ci-dessus et ne faisant pas fermenter la mannite. Cet organisme fut désormais connu sous le nom de bacille de Morgan n° 1 » — nous en avons déjà parlé à maintes reprises —. « Il a été fréquemment retrouvé dans les organes lors des autopsies pratiquées, et s'est révélé capable de donner la maladie au singe et au jeune rat. Il a été rarement rencontré chez les enfants ne présentant pas les symptômes de diarrhée aiguë. » Soulignons en passant ce caractère constant qui met en toute évidence le fait que, chez les enfants tout au moins, les paras peuvent sembler la cause efficiente d'affections graves.

C'est dans cet ordre d'idées qu'en 1910 ont été faites les recherches du Local Government Board. Ces dernières ont été localisées à un groupe bactérien particulier, celui des bacilles aérobies ne liquéfiant pas la

gélatine et sans action sur la lactose. Les expériences ont été conduites séparément, mais sur des bases identiques à Birmingham par Lewis, à Manchester par Ross, à Londres par O'Brien et à Shrewsbury par Orr.

Lewis, dans ses 47 cas, en a trouvé 20 présentant des bacilles du groupe Morgan — bacilles paradysentériques ou groupe G des auteurs ci-dessus nommés, — 10 caractérisés par des bacilles donnant acide et gaz avec le glucose et sans action sur la dulcite et la mannite — bacilles pseudo-dysentériques de Nègre ou groupe H, — enfin 11 comprenant des bacilles du type Flexner — groupe C. En aucun cas on n'a trouvé de Shiga.

Ross, dans 50 pour 100 des cas, trouva dans les diarrhées infantiles des organismes sans action sur la lactose et la gélatine parmi lesquels on put identifier les trois groupes G, C et H, para-Flexner et pseudo-dysentériques. Ross nota cependant que ces bacilles ont été mis en évidence dans les fèces d'enfants normaux, mais dans une proportion deux fois moindre.

Ce furent les mêmes conclusions que O'Brien tira des recherches effectuées à Londres et qui portèrent sur les fèces d'enfants bien portants et d'enfants atteints de diarrhée épidémique.

En somme, les faits que nous venons de rapporter, et qui ont été trouvés constants, donnent à penser que les bacilles paradysentériques peuvent jouer un rôle qui ne paraît pas négligeable dans l'étiologie de la diarrhée infantile.

En Californie, Meyer et Stickel, observèrent une

épidémie de diarrhée infantile où ils purent identifier le Morgan n° 1. En 1917, au cours d'une nouvelle épidémie, ils trouvèrent 8 fois le Flexner, 2 fois le Hiss et 1 fois un bacille fermentant le rhamnose.

Dans ces travaux, il convient de remarquer — en plus des conclusions analogues à celles que nous avons tirées tout à l'heure, à propos des observations des Anglais — que les bacilles paradysentériques voisinent avec le Flexner et l'Y. De ce fait, la part qui revient à ces microorganismes dans l'étiologie de l'infection intestinale n'est point aisée à établir : il est donc fort difficile d'isoler cliniquement du Flexner et du Hiss, au moins dans la pathologie infantile, les bacilles paradysentériques.

En est-il de même dans la pathologie de l'adulte ?

L'attention ne paraissait pas avoir été attirée sur ce point jusqu'en 1914. C'est pendant la guerre européenne que s'est posée cette question qui est loin d'être encore parfaitement élucidée.

En 1915, Sacquépée, Burnet et Weissenbach, font paraître leurs recherches sur les diarrhées et la dysenterie des armées en campagne.

Ils distinguent d'abord la diarrhée simple qui ne résiste pas à un déplacement ou à un changement de régime : cette maladie à peine infectieuse ne comporte pas de formes bacillaires.

En revanche, il existe une deuxième variété, appelée diarrhée muqueuse, où le syndrome est plus sérieux, à début brusque ou progressif, où les selles toujours abondantes et fréquentes présentent des flocons muqueux analogues à du blanc d'œuf cuit. Ces diarrhées

sont plus tenaces que les précédentes, persistent pendant une semaine et plus et entraînent parfois un véritable état de cachexie. Elles se laissent difficilement influencer par les divers traitements. C'est dans ces formes que l'on trouve une flore microbienne intéressante. Sans parler de la présence assez peu fréquente, d'ailleurs, d'Eberth (2 sur 21) de paratyphique A (1 sur 21) et d'entérocoque, nous noterons la présence de l'Y (8 sur 21) et du bacille W, dont nous n'avons pas encore parlé, faisant fermenter la mannite et la maltose, restant sans action sur le saccharose et la lactose et que l'on trouve dans une proportion de 5 sur 21.

Un autre chapitre de Sacquépée s'attache à montrer l'existence du syndrome dysentérique typique, selles fréquentes abondantes, avec émission de glaires sanglantes « véritables crachats dysentériques », ténesme et coliques, altération de l'état général. Mais dans la très grande majorité des cas, les dysenteries franches ont évolué d'une manière relativement bénigne, cédant rapidement soit à un traitement sérothérapique, soit à une thérapeutique non spécifique. Ici encore si nous rencontrons le Flexner assez rarement (1 sur 16), en revanche le Hiss et le bacille W se retrouvent dans une proportion élevée (7 et 6 sur 16), parfois même ce dernier s'associe au paratyphique B, mais jamais au Shiga.

Peut-on rapprocher de ces faits les observations rapportées à la même époque par Fulter et Kohn, qui signalent comme causes pathogènes de l'épidémie dysentérique de l'automne 1914, à côté de bacilles typiques comme le Flexner et l'Y, d'autres bacilles se rapprochant plus ou moins du coli?

Quoi qu'il en soit, nous pouvons induire, en négligeant l'étude d'un quatrième groupe de Sacquépéc, sans intérêt pour nous, la coexistence fréquente du Flexner et du Hiss — qui, nous avons tenté de le démontrer dans un précédent chapitre, sont très voisins l'un de l'autre — avec certains paradysentériques. Et il semble que ces faits ne soient pas sans analogie avec les observations faites au cours de diarrhées infantiles : l'association des Flexner-Y et de certains paras existe cliniquement à un tel degré, qu'il est impossible de délimiter la part exacte qui revient à ces deux variétés bacillaires au point de vue pathogène.

Il est une autre induction que l'on semble pouvoir tirer de ces divers phénomènes. La présence de ces bacilles Flexner-Y et des paras dont nous avons parlé coïncide soit avec des diarrhées infantiles malignes il est vrai — mais chez l'enfant, l'intestin est particulièrement peu résistant —, soit avec des dysenteries de symptomatologie et de pronostic bénins cependant pour l'adulte. D'autre part, il n'est pas indifférent de rappeler qu'il n'a jamais été trouvé de Shiga — bacille classique des dysenteries graves — au cours de ces affections intestinales. Peut-on induire que les paradysentériques qui se montrent liés souvent aux bacilles du groupe Flexner au cours des dysenteries bénignes, sont toujours des bacilles de moindre toxicité que le Shiga ?

Logiquement ce raisonnement serait erroné. Expérimentalement, il est loin d'avoir une valeur absolue, et cela pour deux raisons.

C'est qu'il établit d'abord une différence radicale

entre les bacilles Flexner et Y d'une part et le Shiga de l'autre : les premiers sont les bacilles de la dysenterie bénigne, tandis que le second est par excellence un agent pathogène d'une haute toxicité.

C'est qu'en second lieu il étend cette même différence, en l'accentuant davantage, aux paradysentériques.

Il y a déjà longtemps que Dopter s'est élevé contre cette manière d'interpréter les faits en ce qui concerne la différence du Shiga et du groupe Flexner. « J'ai pu, en 1904, étudier avec M. Sicre plusieurs épidémies isolées survenues dans la garnison de Paris. L'une était déterminée par un bacille du type Shiga, une autre par un bacille Y, deux autres par le Flexner : elles se sont montrées sensiblement identiques, par leur caractère contagieux et par la gravité des cas. Dans chacune d'elles, qu'elle ait été provoquée par l'un ou l'autre germe, des cas bénins, moyens et graves ont été observés : un seul cas de mort s'est produit et il était à l'actif du Flexner ! Depuis, j'ai assisté à des faits analogues et si le bacille de Shiga a engendré des cas graves, le Flexner n'est pas étranger à la production de formes très sévères. D'ailleurs, dans le mémoire de Jürgens décrivant une épidémie de Gruppe, déterminée par un bacille du type Flexner, le cas de l'observation I, qu'il relate, paraît avoir été assez grave pour que l'affection ait duré environ trois semaines. MM. Braun, Roussel et Job, au cours d'une épidémie lyonnaise de 1904, produite par le Flexner, rapportent que toutes les formes ont été observées, depuis les plus bénignes jusqu'aux plus graves. Un malade succomba même en

quelques jours à des phénomènes ataxodynamiques. Morgenroth signale, enfin, que les cas les plus graves qu'il a observés en Chine relevaient du type Flexner. Par conséquent les formes de gravité variable peuvent être indifféremment engendrées par l'un ou l'autre des germes connus.

« D'autre part, l'analyse des symptômes présentés par les malades ne montre, en aucun cas, le moindre signe clinique permettant de distinguer la dysenterie des états dysentériques »...

Nous ne citerons, pour ne pas allonger démesurément ce point, qu'un travail récent de Fischer venant confirmer la thèse de Dopter. Dans seize groupes de dysenterie bacillaire qu'il a classés en types catarrhal, ordinaire à ulcérations, toxique, foudroyant, localisé et cholériforme, l'auteur décrit dans ce dernier un début brusque avec colapsus, crampes dans les bras, les jambes et l'abdomen, les selles présentent un aspect riziforme et trois semaines après le début de la maladie, le sérum du malade observé agglutinait fortement le Flexner et pas du tout le Shiga.

Au point de vue clinique donc, rien ne paraît autoriser une dissociation trop absolue entre les Flexner Y d'une part et le Shiga de l'autre.

Que deviennent donc, après ce que nous venons de lire, les rapports au point de vue clinique du Shiga et des paradysentériques? Un premier fait est remarquable, il n'est guère étonnant d'ailleurs, après ce que nous avons dit de nos para-Shiga au point de vue bactériologique : on trouve certains paradysentériques associés cliniquement au Shiga. Cela paraît ressortir

des observations de dysenterie bacillaire dans l'Est africain d'Harvey Pirie. Parmi les bacilles isolés, si trois variétés présentaient exactement les caractères du bacille de Shiga, trois autres ne concordaient pas au point de vue fermentation et agglutination avec ce dernier bacille.

Mais les paras qui semblent s'associer cliniquement au type Flexner-Hiss — ceux que bactériologiquement nous avons rangés dans le groupe Flexner — ont-ils avec le Shiga des rapports analogues à ceux du type dysentérique auquel ils sont liés?

Nous avons des raisons de répondre par l'affirmative. Prenons un bacille du sous-groupe que nous avons appelé celui des para-Hiss. Sangiorgi décrit, en 1917, une épidémie de plus de 100 cas causée par des germes faisant fermenter la mannite : cette épidémie qui sévit en juillet 1916 dans la population civile de Zero Branco (Trévises) fut grave puisqu'il y eut des cas mortels, et cependant les bacilles ne se rapprochaient ni biologiquement ni culturellement du type Shiga-Kruse, mais paraissaient s'apparenter au bacille de Hiss-Russel.

Des observations analogues ont été faites sur des bacilles qui paraissent faire partie du groupe para-Flexner : Tribondeau et Fichet ont mis en évidence, dans le mucus sanglant et purulent de selles de malades ayant contracté la dysenterie soit aux Dardanelles, soit en France, des bacilles du groupe Morgan. Dans tous les cas l'affection a été sérieuse, longue, marquée de rechutes fréquentes et terminée deux fois par la mort.

Dans la série des rapports sur les recherches faites dans le Royaume-Uni au sujet des cas de dysenterie provenant de la Méditerranée orientale pendant la guerre de 1914 à 1915, S. R. Douglas, en collaboration avec Colebrook et Parry Morgan, exposent des résultats très complets au point de vue clinique et bactériologique concernant 29 cas aigus de dysenteries à Gallipoli de juillet à novembre. Des recherches systématiques ont été faites pour établir si d'autres causes en dehors des types classiques de l'infection aiguë avaient pu déterminer la maladie. Sur les 29 cas envisagés 3 seulement étaient dus à une infection par les bacilles dysentériques classiques. Par contre, la présence d'autres types de bactéries étrangères à la flore intestinale normale, tels que le bacille de Morgan et les bacilles des divers autres groupes, a été reconnue en proportion beaucoup plus élevée, leur nature véritablement pathogène a été établie. Il paraît évident, concluent les auteurs, que plusieurs de ces bactéries sont non seulement capables de provoquer des maladies intestinales, mais ont effectivement joué un rôle important dans l'épidémie de Gallipoli de dysenterie aiguë.

Il paraît donc difficile, après ce que nous savons des syndromes dysentériques observés en clinique chez l'homme, de réserver des formes bien définies de dysenteries aux deux principaux types de bacilles dysentériques classiques — Flexner et Shiga — d'une part, et aux paradysentériques de l'autre. Nous pouvons répéter en étendant encore la portée de sa signification, la phrase de Dopter : « Les faits cliniques, étiologi-

ques, épidémiologiques s'opposent à cette conception : les étiquettes de dysenterie vraie et de pseudodysenterie, de dysenterie des aliénés, de dysenterie des enfants, doivent disparaître pour laisser exclusivement place au seul terme de dysenterie bacillaire. »

L'action pathogène expérimentale nous amène à des conclusions analogues.

Les paradysentériques sont pathogènes pour les animaux d'expérience. Ce fait ressort déjà de vieilles recherches : citons au hasard celles de Moreul-Rieux donnant par voie péritonéale la mort du lapin ou du cobaye en treize ou quinze heures avec les cultures du bacille qu'ils ont décrit, celles qui sont relatives au bacille d'Harrisson, pathogène pour le lapin et le cobaye, et au bacille Z de Remlinger qui, chez le lapin, donne des symptômes dysentériques indéniables, avec lésions congestives du gros intestin. En 1917, Loygue et Haguenau inoculent dans le péritoine du cobaye trente variétés de paradysentériques se rapprochant du Flexner et concluent à une assez grande pathogénéité de ces germes.

D'autre part, les recherches de d'Hérelle semblent mettre assez clairement en évidence ce fait que l'action pathogène expérimentale de certains paradysentériques se rapproche singulièrement, au moins par certains *caractères essentiels anatomo-pathologiques*, de celle des bacilles dysentériques typiques.

S'occupant des bacilles de Morgan — nos paradysentériques — isolés au cours des dysenteries des

Dardanelles, il trouve que l'animal de choix pour l'inoculation est le cobaye. « Avec une culture en bouillon d'un germe récemment isolé des selles de l'homme, on tue le cobaye en cinq heures environ par injection de 2 centimètres cubes dans le péritoine. A l'autopsie, on constate une péritonite diffuse avec exsudats louches, congestion intense de tous les organes abdominaux, et taches ecchymotiques sur le gros intestin, dont la muqueuse est œdédiée et l'épithélium desquamé. »

Est-il utile de rapprocher ces lignes de celles de Dopter écrites au sujet de la dysenterie expérimentale causée par le Shiga sur le lapin ? « Le gros intestin est extrêmement épaissi : alors qu'à l'état normal, la paroi est mince comme une feuille de papier, elle acquiert couramment une épaisseur de 1 centimètre environ, due à un œdème colossal. En certains cas, c'est la seule lésion apparente... D'autres fois, des hémorragies punctiformes sont disséminées sur cette surface, occupant de préférence le bord libre des replis... A un stade plus avancé encore, la muqueuse sur toute son étendue est tuméfiée, fortement hyperhémiee, rouge lie de vin, parsemée d'un piqueté hémorragique confluent, voire même d'ecchymoses. »

Seulement, il faut noter le fait suivant : c'est que ces lésions plus ou moins comparables, sont obtenues dans un cas — paradysentériques — avec une inoculation intrapéritonéale, tandis qu'avec le Shiga, une inoculation sous-cutanée arrive à triompher sans peine des forces considérables de résistance opposées par le système lymphatique. Or d'Hérelle remarque bien que

cette dernière inoculation n'est pas mortelle avec ses paradysentériques : elle cause de l'œdème local, parfois une escarre, témoin de la résistance locale, et c'est tout. Il y a là un fait sur lequel nous aurons à revenir.

En revanche, l'inoculation intraveineuse d'une faible partie de colonie sur gélose, provoque avec les bacilles d'Hérelle une paralysie du train postérieur du cobaye et sa mort en une dizaine de jours. Nous ne voyons pas ici, contrairement à ce que nous avons mis en relief tout à l'heure, de différences bien marquées avec le Shiga. De même, il est rare que l'absorption par les voies digestives supérieures ou le rectum donne lieu à des résultats dans les deux cas.

Il y avait cependant, jusqu'à ces dernières années, une différence capitale — nous l'avons retrouvée sous la plume de beaucoup d'auteurs — qui départageait l'action des deux groupes bacillaires : on distinguait en effet deux groupes de bacilles dysentériques, les uns (type Shiga) ne fermentant pas la mannite et donnant naissance à une toxine, les autres (type A H de Kruse, dits pseudo-dysentériques) nos paradysentériques, formant de l'acide avec la mannite et ne produisant pas de toxine.

Les recherches de Pribram, en 1917, ont démontré que cette distinction ne peut plus être maintenue en ce qui concerne la *toxine*. En partant des origines dites pseudo-dysentériques que lui avait envoyées Kruse, l'auteur a pu obtenir en effet une véritable toxine, après avoir filtré sur bougie Berkefeld des cultures en bouillon âgées de vingt et un jours.

Cette toxine est active chez le lapin, chez lequel elle provoque des lésions comparables à celles de la toxine du bacille Shiga.

Elle tue la chèvre en injection intraveineuse (3 centimètres cubes) en déterminant une forte congestion de la muqueuse intestinale, des foyers hémorragiques au niveau de cette même muqueuse avec forte congestion au niveau des plaques de Peyer. Elle tue le rat.

Cependant, elle resterait sans action sur le cobaye, en injection intrapéritonéale (5 centimètres cubes) ou intraveineuse (0 cc. 8).

Chauffée à 100 degrés, la toxine devient inactive. Cette toxine n'est pas neutralisée par l'antitoxine Shiga; par contre, elle est neutralisée par le sérum des animaux qui sont immunisés avec cette même toxine.

L'étude clinique nous conduit donc aux mêmes résultats que les recherches bactériologiques.

Les dysenteries bacillaires ne semblent pas dissociables en une série de formes spéciales suivant que l'on a affaire à des bacilles dysentériques types ou à des paradysentériques. Les lésions anatomo-pathologiques semblent comparables au moins dans la plupart des cas.

Il y a cependant — et ici l'analogie devient évidente entre l'analyse bactériologique et clinique — quelques caractères cliniques qui peuvent, à notre avis, permettre de distinguer nettement le Shiga des bacilles du groupe Flexner-Flexner : Y et leurs paras.

Les formes à paradysentériques sont la plupart du temps beaucoup moins graves que les formes à Shiga.

Mais les actions pathogènes de ces paras s'échelonnent, depuis les affections malignes du type Shiga, en passant par les formes graves causées par le Flexner, jusqu'à s'atténuer considérablement, et par des transitions insensibles, avec les diarrhées infantiles légères des Anglais, voisines des infections banales de l'intestin.

De même, au point de vue expérimental, on peut sans peine, semble-t-il, rapprocher les paradyssentériques des bacilles typiques, par les lésions anatomo-pathologiques qu'ils provoquent, et par la formation de toxines auxquelles ils paraissent pouvoir donner naissance.

Il n'en est pas moins vrai — et nous retrouvons ici les mêmes degrés de toxicité que tout à l'heure — que si Pibram peut rationnellement comparer l'action expérimentale des pseudo-dysentériques de Kruse — nos paradyssentériques — à celle du type Shiga, l'observation de d'Hérelle, entre autres, fait ressortir la nécessité, pour arriver aux mêmes résultats cliniques et anatomo-pathologiques, de la voie directe d'inoculation intrapéritonéale chez les paras, alors que la voie sous-cutanée est amplement suffisante à un bacille typique malin comme le Shiga.

Ces faits d'oscillation des paradyssentériques autour des types classiques, en clinique et en pathologie expérimentale, rapprochés de phénomènes analogues dans leurs propriétés biochimiques et biologiques, vont nous guider dans l'essai de synthèse que nous allons dès maintenant aborder.

CHAPITRE V

CARACTÈRES ET VARIATIONS DES BACILLES PARADYSENTÉRIQUES ESSAI DE CLASSIFICATION

Nous avons donc décomposé du mieux que nous avons pu le problème posé par l'existence de bacilles paradysentériques et par leurs rapports avec les bacilles dysentériques classiques. Nous avons vu, avec plus ou moins d'évidence, de quelle foule d'éléments morphologiques, biochimiques, biologiques, de quelles données de clinique et de pathologie expérimentale était faite cette question complexe. Et nous nous sommes efforcé de réduire la multiplicité des formes des paras et des dysentériques classiques à l'unité des variétés qui, par une dégradation insensible, s'échelonnent depuis le Shiga jusqu'aux pseudo-dysentériques voisins des colis.

Il faut maintenant aborder la deuxième partie de l'explication du problème, car l'expliquer, ce n'est pas seulement savoir de quels éléments il est fait, mais aussi comment ces éléments se combinent pour le composer. C'est pourquoi, après avoir tenté de réduire

sa multiplicité à l'unité, nous allons essayer de faire sortir de cette unité une multiplicité qui soit exacte, complète et s'échafaude suivant l'ordre de combinaison des éléments. Et l'on voudra bien pardonner à ce modeste travail de s'être proposé ce but.

Trois ordres de faits vont nous faciliter notre tâche :

1° Les bacilles dysentériques — classiques et paras — peuvent être *in vitro* expérimentalement modifiés au point de vue de leurs caractères biochimiques et biologiques ;

2° Ils sont exposés à peu près continuellement à des influences extérieures sujettes elles-mêmes à de nombreuses modalités, et subissent, de ce fait, des variations sensibles de vitalité et de virulence ;

3° Enfin, ce sont des bacilles intestinaux, soumis par conséquent, avec les moyens de défense et d'adaptation qui leur sont propres, à des réactions biochimiques complexes et à une concurrence vitale microbienne, qui ne sont pas sans effets sur leur individualité.

I. — MODIFICATIONS « IN VITRO » DES BACILLES DYSENTÉRIQUES

Avant d'aborder l'étude des phénomènes intestinaux qui sont susceptibles d'agir sur les qualités dites caractéristiques de nos bacilles, nous nous sommes demandé si ces derniers peuvent manifester une souplesse telle qu'elle se prête à des atténuations ou à des déformations plus ou moins considérables de leurs propriétés biochimiques ou biologiques.

Et ce point ne nous a pas paru sans confusion, au moins en ce qui concerne les propriétés biochimiques, malgré les observations déjà rapportées qui signalent des faits de variabilité dans le temps de phénomènes de fermentations sucrées ou alcooliques.

A. — AU POINT DE VUE DES RÉACTIONS BIOCHIMIQUES

Qu'il soit en effet question de Shiga, de Hiss ou d'un Morgan, les réactions d'un bacille déterminé comme la maltose, ou d'un alcool comme l'inosite sont mises souvent sur le même plan et considérées indifféremment, semble-t-il, les unes à la suite des autres.

De plus, il nous paraît, dans certaines observations que nous avons d'ailleurs données en prenant bien soin de réserver notre opinion à leur sujet, que les remarques de Lenz et de Bernarht soient en partie justifiées : la variabilité supposée des caractères n'est en effet dans ces cas qu'un phénomène de vieillesse de bacilles élevés artificiellement pendant très longtemps.

Certains auteurs ont employé sans y prendre garde pour leur expérimentation des bouillons : il y a là une cause banale d'erreur dans laquelle nous sommes tombés nous-même dans nos débuts : les bacilles repiqués sur bouillon ne se conservent pas complètement identiques, car ils vivent alors en milieux hydrocarbonés auxquels ils s'adaptent, et, dès lors, les fermentations consécutives n'ont pas toute la valeur qu'on serait en droit d'attendre d'elles.

Enfin, la plupart des observations ont trait à des paradysentériques des groupes Morgan, c'est-à-dire à

des microorganismes dont les caractères fondamentaux sont loin — ce point s'éclaircira davantage tout à l'heure — d'être fixés avec précision.

C'est pour ces raisons que nous avons entrepris, sur les conseils de M. le Professeur Paul Courmont, qui nous a fait l'honneur de nous confier ce travail, et sous la très bienveillante direction de M. le Dr Rochaix, professeur agrégé de la Faculté, chef des travaux du laboratoire d'Hygiène, qui, avec toute sa compétence, a bien voulu s'intéresser à notre essai, une série de recherches *in vitro* sur deux échantillons de bacilles nettement caractérisés, le Shiga d'un côté, l'Y de l'autre.

Tout d'abord, notre échantillon de Shiga, aussi bien que de Hiss, nous a paru présenter une réaction de fermentation qui nous a semblé constante. Nous voulons parler de celle de la glycérine. Seulement cette fermentation n'est complète qu'au bout de huit jours environ pour l'Y, d'une dizaine de jours pour le Shiga : la complexité de la formule à désintégrer — deux fois alcool primaire et une fois alcool secondaire — n'est peut-être pas étrangère au résultat.

On ne pouvait guère songer à une erreur de technique dans l'évolution de cette réaction : nous avons employé constamment et uniquement des milieux à l'eau peptonée, et, par ailleurs, pour éliminer les réactions d'ordre purement chimique qui auraient pu se passer dans ce milieu à une température assez élevée, nous avons pris soin de placer des tubes témoins nonensemencés qui n'ont pas subi de modifications.

Nous allons examiner maintenant quelles modifications nous avons cru pouvoir apporter expérimenten-

talement aux réactions fermentatives du Shiga d'abord, du Y ensuite.

Une remarque s'impose tout d'abord et qui a son importance. Suivant les directives de M. Rochaix, et contrairement à ce que nous avons lu chez la plupart des auteurs, il nous a paru qu'il n'était pas indifférent de réunir au hasard les sucres et alcools servant à caractériser le Shiga et l'Y ou de les classer suivant leurs formules et leurs propriétés chimiques. Et la suite de nos recherches devait nous montrer que cette vue n'était pas purement hypothétique.

Les réactions des bacilles de Shiga et de Hiss, envisagées de cette façon, peuvent être résumées de la façon suivante (nous n'avons choisi pour clarifier la question que des familles chimiques parfaitement définies et relativement simples) :

			Shiga	Y	
			—	—	
Hydrates de carbone	monosaccharides	pentoses :	xylose....	o	o
			glycose....	+	+
		hexoses.	galactose ..	+	+
			levulose...	+	+
	disaccharides....	saccharose.	o	o	
		lactose	o	o	
		maltose	o	o	
Alcools polyato- miques	hexites.	glycérine ..	o	o	
		mannite ...	o	+	
		sorbite	o	o	
		dulcite	o	o	

Variations expérimentales des réactions fermentatives d'un échantillon de Shiga.

Partant de ces données fondamentales chimiques, nous avons cherché :

1° A adapter notre échantillon de Shiga à la fermentation rapide des hydrates de carbone ou des

alcools polyatomiques sur lesquels il ne paraît pas avoir d'action ;

2° A nous assurer de la persistance de l'adaptation.

Nous avons cru remplir ce double but en nous adressant à la méthode des coentraînements. Nous entendons par coentraînement le phénomène suivant : Soit un bacille, entraîné à la fermentation d'un milieu déterminé et laissé sur ce milieu jusqu'à ce que la réaction soit complète. Repiquons-le sur un milieu de composition chimique voisine du milieu primitif (quoique plus ou moins sensiblement différente), milieu sur lequel, ensemencé directement, notre bacille n'aurait pas d'action. Contrairement à ce que l'on pourrait attendre, ce bacille se montre capable de faire fermenter ce nouveau milieu, au bout d'un laps de temps à peu près égal à celui qui est nécessaire pour la première réaction.

Nous envisagerons successivement :

I. Les réactions de coentraînement dans une même famille :

A. Hydrates de carbone.

B. Alcools polyatomiques.

II. Les réactions dans deux familles distinctes :

Alcools polyatomiques et hydrates de carbone.

I. Réactions de coentraînement dans une même famille.

A. Réactions de coentraînement dans les hydrates de carbone.

a) Partant des données les plus simples, nous avons essayé de provoquer des réactions de coentraînement

dans la classe des monosaccharides, entre les *pentoses* et les *hexoses*. Soit notre échantillon de Shiga ayant séjourné vingt-quatre heures sur eau peptonée glycosée tournesolée : ce milieu a viré complètement au rouge. Ensemençons plusieurs gouttes de cette culture sur eau peptonée xylosée : le xylose vire en vingt-quatre heures. Cette dernière culture repiquée sur xylose ne le fait plus virer. Or il est classique d'admettre la difficulté que l'on éprouve expérimentalement à faire fermenter le xylose. Rien d'étonnant à ce que le Shiga perde aussi rapidement sur un tel milieu la faculté de transformer ce dernier par fermentation.

b) Notre échantillon de Shiga fait fermenter les *monosaccharides* en vingt-quatre heures. Peut-il arriver à faire preuve des mêmes propriétés dans le même laps de temps à l'égard des *polysaccharides* ?

Pour répondre à cette question nous avons commencé :

- | | | |
|---|---|------------|
| α. Quelques gouttes de notre Shiga | { | saccharose |
| ayant fait virer le glycosé en . . . | | lactose |
| | | maltose |
| β. Quelques gouttes de notre Shiga | { | saccharosé |
| ayant fait virer le galactose en . . . | | lactose |
| | | maltose |
| γ. Quelques gouttes de notre Shiga | { | saccharose |
| ayant fait virer le lévulose en | | lactose |
| | | maltose |

En vingt-quatre heures le résultat a été positif dans les neuf cas envisagés.

Comment peut-on chercher à expliquer ces réactions ?

Rappelons tout d'abord que le saccharose est com-

posé à parties égales de deux molécules de glycose et de lévulose ; de même la lactose est formée de glycose et de galactose, la maltose de deux molécules de glycose. Tous ces monosaccharides, produits de désintégration sont, pris individuellement, normalement fermentescibles par le bacille de Shiga.

Reste à savoir pourquoi la dissociation de leurs molécules respectives, dont l'ensemble forme les disaccharides, s'opère si rapidement par les réactions de coentraînement.

Or la maltose est fermentescible directement : cette action peut être obtenue à la simple température d'ébullition par les acides minéraux dilués.

Le saccharose, s'il n'est pas directement fermentescible, l'est indirectement : une diastase telle que l'invertine le dédouble, avant la fermentation proprement dite.

Quant à la lactose elle n'est ni directement ni indirectement fermentescible — Arthus — : sa fermentation nécessite la sécrétion de diastases spéciales, telles que la lactase.

Donc notre échantillon de Shiga se montre capable d'engendrer — suivant les idées de Berthelot — des diastases hydrolysantes, voisines sans doute de la maltase et l'invertine, et d'autre part cette propriété nouvelle paraît susceptible, dans une certaine mesure, d'être transmise héréditairement. Il nous a paru cependant perdre assez vite sa faculté d'adaptation à la production des ferments assez spéciaux, nettement différent des enzymes banaux : notre Shiga, ensemencé sur milieux lactosés ou saccharosés ayant viré par

coentraînement, et repiqué de nouveau sur lactose, ou sur saccharose, ne présente pas de fermentation complète en vingt-quatre heures contrairement à ce qui semble se passer pour la maltose.

B. Réactions de coentraînement des alcools polyatomiques.

Nous avons recherché les réactions de coentraînement de notre Shigaensemencé sur eau *peptonée glycérinée tournesolée*, ayant viré en dix jours.

Aux dépens de ce milieu ayant subi une fermentation normale, mais à action lente, le coentraînement donne les résultats suivants en vingt-quatre heures :

<i>Alcool triatomique</i>	glycérine	±
	dulcite	±
<i>Hexites</i>	sorbite	±
	mannite	±

Mais dix jours après, la réaction des quatre alcools était franchement positive. Notons dès maintenant deux faits :

a) Les réactions de coentraînement à partir de la glycérine sont lentes. Y a-t-il un rapport constant entre la lenteur que met notre Shiga à s'adapter à l'élaboration des ferments nécessaires pour la décomposition des hexites, et le peu de rapidité avec laquelle il parvient à dissocier la molécule glycérique ?

Nous ne pouvons que poser la question.

b) Ce caractère de lenteur de la réaction s'affirme après un repiquage de notre Shiga sur la glycérine et les hexites ayant viré en dix jours : nous n'avons observé

aucune fermentation nouvelle et nette en vingt-quatre heures, et il ne nous a pas paru que la nouvelle génération obtenue par coentraînement fit fermenter les milieux alcooliques sensiblement plus vite que la première.

II. Réactions de coentraînement dans deux familles distinctes.

1° Nous avons essayé tout d'abord pour notre Shiga le coentraînement de la *mannite* et de la *sorbite* à partir du *xylose* qui avait viré lui-même par coentraînement. Le résultat a été négatif : l'adaptation était particulièrement difficile, semble-t-il, car elle devait se faire à deux degrés.

2° Au contraire, à partir d'une culture de Shigha sur milieu glycosé (hydrate de carbone que le Shigha fait normalement virer) nous avons réussi à entraîner en vingt-quatre heures la fermentation de la sorbite, de la mannite, de la glycérine.

Ce coentraînement entre deux familles apparemment aussi distinctes que les alcools *polyatomiques* et les *monosaccharides* ne doit pas cependant nous étonner outre mesure. Les hydrates de carbone sont simplement des composés organiques ternaires plusieurs fois alcool, et qui renferment, en dehors du carbone, l'hydrogène et l'oxygène exactement dans les mêmes proportions que l'eau.

Mais, chose qui, à notre avis, semble marquer combien ce degré de parenté est malgré tout éloigné, cette réaction nous a paru incapable de continuité.

3° A partir de cultures de Shiga sur *disaccharides*

ayant fermenté par coentraînement, nous avons voulu entraîner notre échantillon de Shiga à la fermentation des *alcools polyatomiques*. Nous ne sommes arrivé à aucun résultat positif.

Les réactions que nous venons de provoquer expérimentalement chez notre échantillon de Shiga, sont exactement comparables à celles dont nous allons maintenant rapidement parler à propos de notre échantillon de Hiss.

Variations expérimentales des réactions fermentatives des échantillons de Hiss.

I Réactions de coentraînement dans une même famille.

A. Dans les hydrates de carbone.

Nous avons obtenu, par les coentraînements dans une même famille, les mêmes résultats pour notre Y que pour notre Shiga. Le coentraînement des fermentations de milieux au xylose par des cultures de Y, laissées vingt-quatre heures sur milieux glycosés donne un résultat positif, ne paraissant pas transmissible par repiquage.

De même, pour les disaccharides : nous avons avec le Hiss le même coentraînement positif en vingt-quatre heures des saccharoses, lactoses et maltoses; nous avons jusqu'à une difficulté de transmission analogue, dans le pouvoir fermentatif acquis par coentraînement, du Shiga et du Y à l'égard de la lactose et du saccharose.

B. Dans les alcools polyatomiques.

Nous n'insisterons pas sur les réactions à partir de la glycérine : elles sont identiques à celles que provoque le Shigha.

Un seul point nous paraît spécial à l'Y et il suffit, nous semble-t-il, à nous montrer combien la faculté d'adaptation est plus développée chez notre échantillon de Y que chez notre Shiga.

Il s'agit du coentraînement des *alcools polyatomiques* dont nous avons parlé, à partir d'un Hiss resté vingt-quatre heures sur eau peptonée *mannitée*.

Dans ce cas, la sorbite et la dulcité, alcools voisins de la mannite, puisque ce sont des hexites comme cette dernière, fermentent en vingt-quatre heures.

Mais nous voyons les effets de la parenté chimique se faire sentir, semble-t-il encore, dès que nous voulons essayer la continuité de cette réaction. Si notre Y, laissé vingt-quatre heures en milieu sorbité et dulcité (ayant fermenté par coentraînement), est repiqué de nouveau sur ces mêmes milieux, il les fait fermenter en vingt-quatre heures encore, et cette réaction se répète à la troisième génération.

II. Il est inutile d'insister sur les réactions DE COENTRAÎNEMENT DANS DEUX FAMILLES DISTINCTES DE NOTRE Y. Celles-ci sont exactement superposables à celles que nous avons décrites à propos du Shiga.

Conclusions. — Il y a une série de faits que nous ne donnons pas sans réserves. Car la méthode des fer-

mentations, vérifiées *in vitro* par les réactions tournesolées, ne semble pas, à notre avis, présenter de très sérieuses garanties dans l'appréciation exacte des phénomènes aussi complexes que peuvent être les réactions biochimiques de bacilles au sein d'alcools ou d'hydrates de carbone. Une étude approfondie, basée, semble-t-il, sur une méthode de dosages chimiques des milieux en fermentation, aurait peut-être pu nous amener à d'intéressantes conclusions. Des circonstances indépendantes de notre volonté ne nous ont pas permis de pousser plus loin ces recherches.

C'est pourquoi des quelques faits que nous avons essayé d'établir, nous induirons simplement les conclusions suivantes :

1° La composition chimique des milieux, avec les rapports plus ou moins complexes que les chimistes leur ont découvert entre eux, auraient une influence qui ne nous paraît pas négligeable, bien que nous la soupçonnions à peine, sur les fermentations dysentériques.

2° Les fermentations acquises sont d'autant plus faciles à provoquer par coentraînement et à transmettre de génération en génération, qu'elles ont pour point de départ :

a) Une fermentation existant déjà, et pour laquelle le bacille cause de la réaction et, par définition, parfaitement adapté.

b) Une fermentation s'exerçant sur un sucre ou un alcool de variété, et, par conséquent, de formule et de caractères chimiques très voisins du sucre ou de l'alcool à désintégrer.

3° Ceci posé, nous avons quelques raisons de comprendre comment certains bacilles, comme le Shiga par exemple, qui sont classés comme bien définis, tant au point de vue biochimique que biologique, semblent pouvoir, au moins en ce qui concerne certains échantillons de ces bacilles, et dans des conditions qui nous paraissent naturelles, être entraînés à la fermentation de sucres et d'alcools que classiquement ils devraient laisser intacts.

D'autre part il ressort de nos recherches que le Hiss paraît plus facile à faire varier expérimentalement que le Shiga. Ceci ne doit pas nous étonner après l'hypothèse que nous avons déjà faite: si le Shiga est le type le plus stable — d'une façon relative ajouterons-nous — de la race dysentérique, le Y représente une forme bacillaire s'adaptant plus facilement que la première aux divers milieux dans lesquels expérimentalement on la fait vivre.

C'est pour ces motifs que, tout en nous permettant d'émettre des réserves assez sérieuses au sujet de la valeur des différenciations bacillaires et par conséquent des nombreuses classifications basées sur les fermentations sucrées ou alcooliques, nous avons quelques raisons de croire à la variabilité remarquable au point de vue biochimique des bacilles dysentériques, même de ceux qui semblent le plus nettement individualisés.

B. AU POINT DE VUE DES RÉACTIONS BIOLOGIQUES

Les recherches agglutinatives viennent confirmer cette notion de variabilité pour toutes les formes de

bacilles dysentériques aussi bien les plus différenciées que les plus aberrantes.

Dans le premier cas, pour le Shiga spécialement, nous ne ferons, sans revenir sur ce sujet, que citer — nous prions ceux qui nous lisent de bien vouloir se reporter aux pages 51 et 52 — les recherches de Bauch sur la variabilité pour un même Shiga du pouvoir agglutinant, celles de Duenner et de Ilse Lauber sur la non spécificité de cette réaction, celles de Köhler qui sont orientées dans le même ordre d'idées, celles de Seligmann enfin qui, avec sa para-agglutination, montre un exemple net de variabilité biologique du Shiga.

Quant aux formes aberrantes, nous rappellerons simplement à leur sujet une curieuse observation de Klieger.

Cet auteur étudie le bacille Morgan 1 décrit par Morgan en 1906. Il prend des cultures obtenues de différentes sources : il a ainsi réuni 17 échantillons provenant soit du Lister Institute (Angleterre), soit de l'Institute of public Health (Canada), soit enfin de l'American Museum of Natural History. « Au point de vue réactions fermentatives, les cultures étaient identiques, au point de vue agglutination elles étaient fortement différenciées. » L'auteur écrit, en effet, en donnant un tableau de ces agglutinations : il est clair comme le jour, que ces cultures sont très nettement différenciées au point de vue agglutination. Elles se classent en six groupes bien distincts... La différenciation de ces cultures s'accuse encore dans les épreuves d'absorption des agglutinines. Par exemple certaines cultures du bacille Morgan n° 1... agglutinées

entre elles d'une façon croisée en solutions élevées se comportent différemment à l'égard d'autres cultures du même bacille. Ces épreuves montrent qu'il y a là des types différents.

Il nous paraît après ces deux séries de recherches — et nous ne faisons que dire ici un mot des conclusions de Dopter sur les réactions de Kraus et de Bordet Gengou — que la variabilité *in vitro* des bacilles dysentériques n'est pas entièrement une vue de l'esprit : elle s'affirme, semble-t-il, pour le type le plus complet de la famille, elle se développe naturellement bien davantage dans des formes moins hautement différenciées comme le Morgan 1.

Voyons maintenant si ces bacilles vont faire preuve des mêmes qualités, dans des conditions beaucoup plus complexes comme les milieux extérieurs d'abord, les milieux intestinaux ensuite.

II. — INFLUENCE DES MILIEUX EXTÉRIEURS

Les bacilles dysentériques et, nous ne craignons pas de le rappeler encore une fois, nous comprenons sous ce terme les bacilles dysentériques et paradysentériques, se trouvent, d'après les données généralement admises, dans l'eau et dans le sol.

A partir de ces milieux, le mode de propagation des maladies que ces bacilles peuvent provoquer paraît être quelquefois l'infection directe, c'est le cas le plus simple mais le moins fréquent : si l'eau de boisson souillée de déjections de malades peut intervenir pour

provoquer directement des explosions épidémiques, celles-ci ne sont que momentanées.

Ou bien il existe des agents animés qui viennent souiller l'eau ou les aliments et font, de ce fait, office de vecteurs actifs ou passifs de la maladie : nous faisons allusion ici aux mouches.

Mais nous avons affaire le plus fréquemment à une infection grâce à un bacille ayant, par un séjour sur un porteur de germes, subi une modification positive ou négative de sa virulence : c'est le cas d'un homme qui mange avec les mains souillées d'une terre contaminée par un dysentérique convalescent.

Des trois cas envisagés, nous n'insisterons guère sur le premier car, dans sa simplicité apparente, il est tellement étendu qu'il faudrait toute une étude pour essayer d'en analyser quelques uns des facteurs. Les microorganismes sont soumis dans le sol et l'eau à des phénomènes d'une complexité que nous pouvons à peine soupçonner. Nous ne ferons que rappeler les recherches de Kruse, Schmidt et Pfühl qui sont restées classiques ; nous nous étendrons davantage sur celles de H. Vincent.

H. Vincent a fait porter ses recherches sur la vitalité des bacilles dysentériques dans les eaux stérilisées ou impures.

Dans le premier cas il distingue la résistance en eau distillée, en eau de source stérilisée et en eau impure stérilisée. Deux faits se dégagent *in fine* : le bacille dysentérique est assez peu résistant (sept à dix jours en eau distillée à 15 degrés), et le Flexner conserve sa vitalité plus longtemps que le Shiga, parce que, ajouterons-nous d'après notre hypothèse,

il possède peut-être avec une moins grande individualité de caractère, une plus grande faculté d'adaptation.

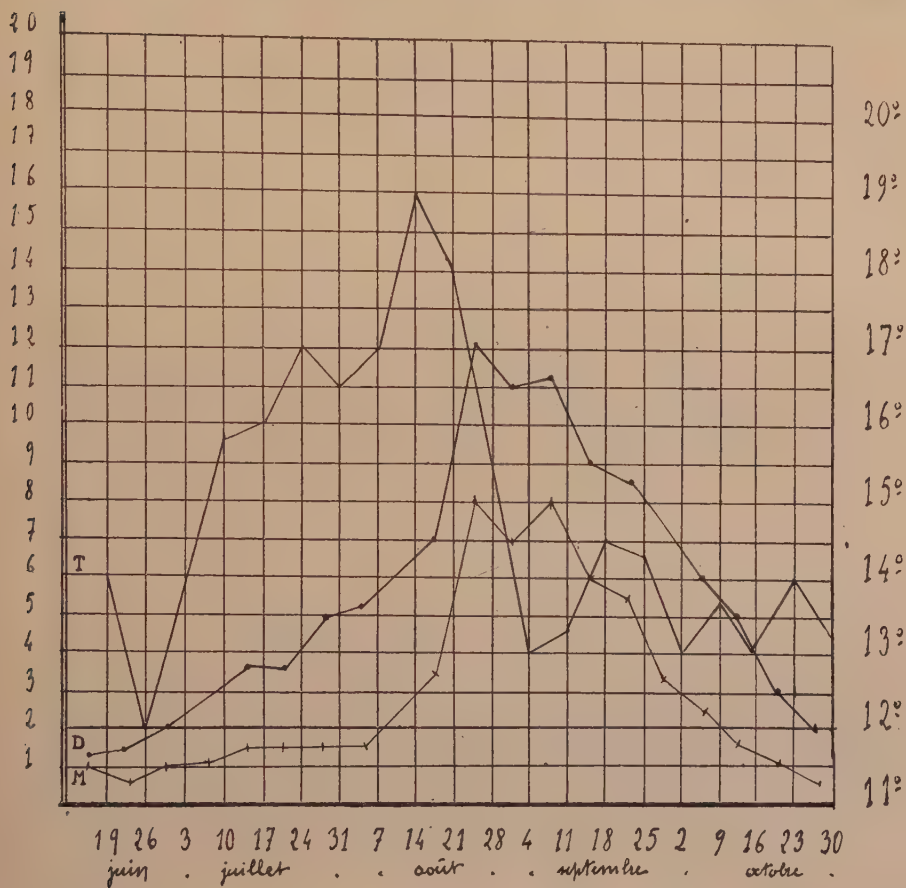
Etudiant ensuite les eaux souillées, H. Vincent a mis en évidence non seulement l'influence de la température qui est très rapidement néfaste (38 degrés), mais aussi de la lumière solaire qui se comporte comme un agent bactéricide très actif, beaucoup plus qu'à l'égard du colibacille par exemple. Mais ce qui nous intéresse le plus c'est que dans une eau naturellement aussi bien qu'artificiellement souillée, et plus encore pour celle-ci, les bacilles dysentériques disparaissent d'autant plus vite que l'eau renferme plus de bactéries vulgaires. Il existe donc, d'après H. Vincent, un antagonisme entre les bacilles dysentériques et certaines bactéries; et parmi ces dernières qui empêchent totalement la culture des dysentériques se trouvent à côté des anaréobies, agents banaux des eaux malsaines, le colibacille, hôte normal de l'intestin et d'une famille bien voisine de la leur.

Les recherches précédentes nous ont fait connaître l'influence des milieux extérieurs sur la vitalité des bacilles dysentériques.

Celles dont nous allons maintenant parler ont trait aux rapports de la virulence de ces mêmes bacilles — en l'occurrence il s'agit de paradysentériques — avec certains phénomènes physiques comme la température et avec un mode de dissémination vivant, les mouches.

Cette étude a débuté au commencement du siècle avec les travaux successifs de Fraser Nash, Newsholme

Copeman, Sandilain; elle a été poursuivie à Londres par Martin et à Manchester par Niven. Mais, mieux que tout développement fastidieux l'examen du gra-



phique publié par Harner, à Londres, donnera une idée d'ensemble de la question.

En abscisses sont et les degrés de température, et les chiffres proportionnels indiquant le nombre de

décès en vingt-quatre heures, et le nombre approximatif de mouches durant le même laps de temps.

En ordonnées nous lisons les septenaires de juin à octobre. La courbe de la température marquée par un T, celle de la densité des mouches par un D, celle de la mortalité par un M. Faisons observer dès maintenant que cette mortalité est une mortalité infantile, due à certains paradysentériques sur lesquels ce n'est pas ici le lieu d'insister davantage.

On peut induire de l'examen de ces trois courbes, qu'elles ont entre elles une relation assez bien définie, mais celle des mouches est plus étroitement liée à celle de la température que la courbe de la diarrhée elle-même.

La courbe de la densité des mouches ne présente pas une sujétion absolument mécanique à l'influence qui la régit, c'est-à-dire à la température, mais témoigne au contraire vis-à-vis de celle-ci d'une certaine indépendance de mouvement, due à l'intervention de facteurs intrinsèques comme ceux qui paraissent liés à l'évolution biologique de ces animaux.

De même la courbe de la diarrhée affecte vis-à-vis de la prolifération des mouches qui la régit, une certaine indépendance, grâce peut-être à l'influence de certains facteurs intrinsèques : épuisement du virus et du matériel infectable.

« On peut donc constater, conclut l'auteur auquel nous avons emprunté les inductions précédentes, qu'aucun des manques de correspondance entre la courbe des mouches et la diarrhée n'est impossible à expliquer ».

Nous pourrions multiplier les exemples au sujet des influences complexes qui paraissent agir sur la virulence de nos bacilles. Disons seulement que Moll, Collard, Deulière et Roskam observèrent que l'épidémie observée sur le front belge en 1917, atteignit un maximum du 15 septembre au 15 octobre, puis décrut brusquement en même temps que la température s'abaissait et surtout que les mouches disparaissaient.

Krontowski a mis en valeur un autre élément du problème, c'est que les mouches ne sont pas, grâce à leurs pattes, des vecteurs simplement passifs d'agents pathogènes, elles le sont aussi par leurs fèces, car, nourries avec des aliments souillés, elles peuvent héberger ces agents infectieux dans leur intestin.

En somme, deux catégories de phénomènes bien distincts les uns des autres, — puisqu'ils sont d'ordre physico-chimique d'une part, d'ordre biologique de l'autre — peuvent avoir une sérieuse influence sur la valeur pathogène des bacilles dysentériques. Et ces différents facteurs tendent vers un équilibre sans cesse rompu.

Les caractéristiques biochimiques ou biologiques des bacilles dysentériques peuvent-elles être sujettes *in vivo* aux mêmes variations que leur vitalité et leur virulence? — L'influence que peuvent avoir à ce point de vue les porteurs de germes, — divisés par Sacquépée en sains convalescents et chroniques, avec une fréquence plus grande pour les convalescents au point de vue épidémiologique, d'après Macalister, — ne paraît différer en rien de celle à laquelle sont soumis nos bacilles dans l'intestin des malades.

III. — INFLUENCE DES MILIEUX INTESTINAUX

Il semble que l'action du milieu intestinal sur nos bacilles ne puisse, même approximativement, être recherché *in vitro* : des suc digestifs naturels ou artificiels auraient tôt fait, par exemple, de digérer les bactéries comme de la simple albumine.

In vivo, nous n'avons pu entreprendre une série de recherches à ce sujet. Cependant, certaines observations permettent déjà de supposer que ces faits ne sont pas négligeables.

Il est classique — et tous les auteurs, nous l'avons déjà vu, paraissent s'entendre à ce sujet — de signaler chez les bacilles dysentériques classiques, le Shiga en particulier, une action sur la muqueuse du gros intestin, action élective puisqu'elle va se localiser sur ce point après une inoculation sous-cutanée.

Or, d'après les recherches du *Medical Research Committee* de 1917, nous voyons, sous la plume de Douglas, Colibrook et Parry Morgan, rapporté le fait suivant : sur vingt-neuf cas de dysenteries évacuées de Gallipoli, ils mirent huit fois des Morgan en évidence, et l'action pathogène des cultures autolysées de ces bacilles porte principalement sur la portion supérieure de l'intestin grêle, contrairement à celle des bacilles dits types — c'est-à-dire classiques — qui agissent sur la muqueuse du gros intestin, du cæcum en particulier.

Si nous prenons les chiffres donnés par Gilbert et Dominici au sujet des micro-organismes du tube

digestif, nous voyons que le nombre de 50.000 par millimètre cube de bactéries contenues dans l'estomac, s'abaisse brusquement à l'origine du duodénum, où il n'est plus que de 30.000, mais s'élève ensuite progressivement jusqu'à la fin de l'intestin grêle, où il atteint son point culminant avec 100.000. Au cæcum, nouvelle et profonde chute; il n'y a plus, dans la longueur du gros intestin, que 20.000 bactéries par millimètre cube.

Rapprochons ce fait de la localisation de certains paras bénins sur l'intestin grêle, de bacilles classiques plus ou moins toxiques sur le gros intestin.

Rappelons par ailleurs le peu de sécrétions intestinales du cæcum et des quatre portions coliques, comparé à la richesse des ferments accumulés du duodénum à la bannière des apothicaires.

N'avons-nous pas en ce lieu, enfin, une concurrence microbienne qui n'a pas d'égale dans tout le reste du tube digestif? Il n'est pas besoin de rappeler à ce sujet les expériences de Vincent rapportées plus haut sur les bacilles dysentériques. Tout récemment, d'Hérelle faisait une communication au sujet d'un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques, adapté au Shiga et au Flexner successivement, et non simultanément, et Czaplewski expliquait l'absence de bacilles spécifiques dans les cas de dysenteries authentiques, tant au point de vue clinique que des lésions anatomopathologiques, par une fragilité remarquable des bacilles dysentériques : « les autres microbes de l'intestin prennent le dessus et les étouffent. »

Nous croyons avoir, dès maintenant, tous les élé-

ments pour esquisser une hypothèse permettant de préciser la place qu'il faut accorder, dans la famille dysentérique, aux types classiques d'une part, aux formes paradysentériques de l'autre.

Prenons le cas de bacilles dysentériques classiques, déjà plus ou moins modifiés dans leur vitalité, dans les milieux extérieurs par lesquels ils sont passés ; et supposons qu'ils arrivent dans le tube digestif d'un homme adulte par un procédé soit à peu près uniquement mécanique, soit biologique (mouches et porteurs de germes). Ces modes de transmission ne sont pas d'ailleurs sans influencer plus ou moins leur virulence.

Ils ne resteront pas dans l'estomac : le suc gastrique est le plus souvent défavorable à la pullulation d'espèces aussi fragiles que le sont nos bacilles. Le pylore franchi, les voilà dans l'intestin grêle, et nous allons sans doute les voir proliférer abondamment, tout en conservant leurs caractères biochimiques et biologiques, et en se montrant virulents au maximum. Or, aucun de ces phénomènes supposés ne paraît se vérifier, sauf le premier. Mais celui-ci paraît avoir justement pour condition l'atténuation plus ou moins complète des deux autres.

En effet, nous nous attendrions à voir conserver à nos dysentériques les caractères différentiels du Shiga ou du Flexner, et nous n'arrivons à isoler dans l'intestin grêle que des paras plus ou moins aberrants, plus ou moins transformables les uns dans les autres.

Mais n'avons-nous pas là, accumulées, des invertines, des lactases, des amylases et des dextrinases qui paraissent capables d'agir sur les réactions biochi-

miques de bacilles aussi malléables que le semblent nos dysentériques? Ces ferments ne peuvent-ils pas favoriser, suivant les conditions physiologiques et surtout pathologiques¹ d'un milieu aussi complexe que l'intestin, l'aptitude fermentative de telle ou telle variété bacillaire à tel ou tel sucre ou alcool?

D'autre part, comment pourrions-nous retrouver des caractères biologiques bien marqués? N'avons-nous pas dans l'intestin grêle le maximum de concurrence microbienne? N'est-ce pas en lui que règne le plus souvent un bacille remarquablement adapté à ce milieu, le colibacille, et ce voisinage n'est-il pas sans avoir une grande influence sur les bacilles dysentériques? Est-il utile de rappeler, après H. Vincent, que les bacilles dysentériques prolifèrent mal dans la bile?

L'action pathogène nous paraît le plus souvent bénigne : mais à quels ennemis les bacilles dysentériques s'attaquent-ils? Ils sont obligés de s'adapter aux milieux qu'ils traversent, de lutter, avec une infériorité de nature, avec des concurrents dont l'intestin grêle est le lieu d'élection. De plus, ils ont devant eux une muqueuse bien disposée par ses organes lymphoïdes pour une sérieuse défense.

Au contraire, si nos bacilles dysentériques classiques ingérés n'ont pas été modifiés d'une façon trop marquée par les causes extrinsèques que nous connaissons, s'ils se trouvent en assez grand nombre ou s'ils

¹ Nous rappellerons à ce sujet, sans entrer dans de plus amples détails, le rôle digestif indéniable, bien qu'encore assez mal connu, des leucocytes, des polynucléaires en particulier.

disposent d'une virulence assez grande pour franchir l'intestin grêle, ils trouvent, dans le cæcum et les côlons, un milieu où les ferments digestifs sont appauvris, où ils ont relativement peu de concurrence vitale, où, du fait de son organisation histologique, la résistance de la muqueuse est plus faible qu'en amont de la valvule de Bauhin.

Quoi d'étonnant à ce qu'un tel bacille reste lui-même, avec sa morphologie déterminée, son individualité bien marquée et sa toxicité à peu près intacte? Il peut, dès lors, déterminer des lésions spécifiques et sécréter une toxine, source de troubles nerveux graves.

Il n'est pas besoin de longs développements pour supposer que cette sélection est capable de conserver ces variations lorsqu'elles sont nettement acquises. C'est là le fait important. Nous avons bien garde d'ailleurs de faire allusion à la priorité possible de l'utilité des variations entraînant l'adaptation, sur la cinétogénèse, et les lois de désuétude et d'usage : ce n'est pas ici le lieu d'une pareille discussion.

Il semble cependant que l'on puisse faire deux objections principales à notre hypothèse.

Pourquoi ne trouve-t-on guère que des paras dans les diarrhées infantiles?

Mais il suffit de songer que les sucs intestinaux de l'enfant sont parfaitement adaptés et peut-être mieux adaptés relativement que ceux de l'adulte aux fermentations sucrées ou alcooliques. Que l'on se souvienne par ailleurs de la flore microbienne normale infantile et de son développement considérable dès qu'il y a une infection quelconque, et l'on aura une explication de

la variabilité des formes paradysentériques que l'on isole dans ces cas. Quant à leur toxicité relativement assez grande, elle paraît tenir à ce fait que la muqueuse infantile est fragile, que les éléments lymphoïdes d'une part et les réactions humorales de l'autre, n'ont pas acquis, semble-t-il, une spécificité assez grande pour opposer une résistance bien sérieuse.

Reste une dernière objection. Pourquoi une inoculation sous-cutanée de Shiga cause-t-elle, comme nous l'avons vu chez le lapin, une dysenterie typique avec localisation élective sur le gros intestin, alors que la même inoculation faite au même animal avec un paradysentérique n'aboutit à rien, sinon dans quelques cas à une escharre sous-cutanée ?

Revenons à notre hypothèse.

Le bacille dysentérique resté par l'hérédité un type pur ou à peu près tel, trouve, lorsqu'il passe par la voie buccale, son terrain d'élection sur le gros intestin pour trois raisons que nous avons formulées : moindre activité glandulaire de cet organe, moindre résistance lymphatique, moindre concurrence microbienne, et il triomphe facilement de ces obstacles sans subir la moindre atténuation de ses caractères biologiques ou pathogènes.

Lorsque nous l'inoculons sous la peau, il ne paraît guère trouver plus de résistance lymphatique qu'au niveau des colons : il semble d'ailleurs entraîné spécifiquement à forcer ces obstacles, il le fait sans peine, et le voilà lancé dans la grande circulation. S'il va essayer de se localiser sur l'intestin grêle en abordant la muqueuse à revers, il va trouver devant lui des forma-

tions lymphoïdes qui constituent pour l'organisme attaqué de sérieux moyens de défense. Au contraire, la muqueuse du cæcum est incapable de lui opposer une aussi grande résistance : quoi de plus rationnel que de trouver des lésions à ce niveau et d'observer des désordres nerveux dus à l'empoisonnement par les toxines ?

Les paras, eux, sont incapables de dépasser l'étape lymphatique sous-cutanée. Ce sont, nous semble-t-il, des effacés biologiques, des amoindris pathogéniques — nous soupçonnons d'ailleurs assez clairement pour quoi. — Et ces caractères fixés par la sélection naturelle, deviennent héréditaires : ils se reproduisent chez nos paradysentériques, avec cependant les variations dues à une malléabilité qui, du fait de la concurrence microbienne, paraît s'être considérablement développée. Le premier obstacle arrête ces bacilles ainsi que leurs toxines.

La sérothérapie peut-elle apporter quelques raisons nouvelles de croire à notre hypothèse ? Un sérum monovalent devrait agir avec succès sur les dysenteries à bacilles atypiques aussi bien qu'il le fait sur les affections du même ordre causées par les différentes formes microbiennes classiques.

Mais il ne semble pas, dans l'état actuel de la question, que les travaux publiés sur le traitement des dysenteries à formes atypiques soient orientés dans les mêmes vues que celles de Vaillard et de Dopter.

Ce chapitre reste encore largement ouvert aux investigations futures.

CONCLUSIONS

I. — Les caractères de différenciation des bacilles paradysentériques d'avec les bacilles dysentériques n'ont peut-être pas une valeur absolue, qu'il s'agisse :

a) de leurs propriétés biochimiques — fermentations sucrées et alcooliques.

b) de leurs réactions biologiques — agglutination, précipitines, fixation du complément.

Nos recherches, d'autre part, semblent montrer que les caractères biochimiques de certains bacilles dysentériques types — Shiga et Hiss — peuvent être expérimentalement modifiés *in vitro*.

II. — Les formes cliniques des dysenteries déterminées par les bacilles paradysentériques sont comparables aux affections que causent les bacilles dysentériques classiques : néanmoins les premières sont plus bénignes que les secondes.

L'action pathogène expérimentale due à l'inoculation de bacilles paradysentériques est semblable, avec cependant un moindre degré de virulence, à celle que causent les bacilles dysentériques types.

III. = Les bacilles types des dysenteries sont soumis, du fait des milieux extérieurs d'une part, des milieux intestinaux de l'autre, à des variations de leurs propriétés biologiques et pathogènes.

Ces transformations semblent pouvoir, par entraînement progressif, se transmettre de génération en génération.

Les bacilles paradysentériques ne paraissent être que des formes d'adaptation au milieu et de sélection naturelle des bacilles dysentériques typiques.

Dans la famille des bacilles dysentériques, il nous semble qu'il existe une gamme descendante continue depuis le bacille Shiga — type le plus nettement différencié et le plus virulent — jusqu'aux bacilles paradysentériques les plus dégradés et les moins toxiques, en passant par toute une série d'intermédiaires dont les plus connus sont ceux du type Flexner.

Vu :

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

LE DOYEN,

COURMONT

L. HUGOUNENQ

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 20 mai 1920.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

P. JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- AMAKOT, Dysenterieepidemien und Bazillentypen (*Zeitschr. für Hyg. und Inf.*, 1908).
- BAHR, Dysenterie in Fiji (*Journ. London schoof. of trop. Med.*, Supp. II, 1912).
- BAUCH, Ueber inagglutinable Stämme des Bacterium Dysenteriae S. Kruse (*Centralbl. f. Bakt., I. orig.*, t. LXXXV, 31 mai 1918).
- BERNHART, Beiträge zur Morphologie und Biologie der Ruhrbakterien (*Zeitschr. für Hyg. und Inf.*, 1912).
- BERTRAND et BAUCHET, Nouvelle étude bactériologique des selles dans la dysenterie épidémique (*Gaz. hebdomadaire de Méd. et de Chirurgie*, 1903).
- BESREDA, Des endotoxines solubles des bacilles typhiques, pesteux et dysentériques (*Ann. I. Pasteur*, avril 1906).
- BOWMAN, Dysenterie in the Philippines (*Journ. of tropical Med.*, 1901).
- BRAUN, ROUSSEL et JOB, le Bacille spécifique de la dysenterie épidémique (*Lyon Médical*, 1^{er} janvier 1905).
- BUTJAGIN, Zur Bakteriologie der Bacillären Dysenterie (*Centralbl. f. Bakt., I. orig.*, t. LXIII, 1912).
- CAPITAN, Sur de nouveaux bacilles dysentériques (*Bull. Acad. Méd.*, 28 novembre 1916).
- CELLI et FIOCCA, Ueber die Ätiologie der Dysenterie (*Centralbl. f. Bakt., I. orig.*, t. LXXXV, 31 mai 1918).
- CHANTEMESSE, le Microbe de la dysenterie épidémique (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 22 juillet 1902).
- CHANTEMESSE et VIDAL, Sur le microbe de la dysenterie épidémique (*Bull. Acad. Méd.*, 1888).
- CONRADI, Ueber lösliche durch aseptische Autolyse erhaltene Gift-

- stoffe von Ruhr und Tiphusbazillen (*Deuts. mediz. Woch.*, 1901).
- COURMONT (J.), *Précis de Bactériologie*, 1911.
- CUNNINGHAM et KING, Dysentery in the jails of eastern Bengal (*Journ. of Med Research*, juillet 1917).
- DELILLE (A.), PAISSEAU et LEMAIRE, Note sur une épidémie de dysenterie bacillaire à l'armée d'Orient (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 28 juillet 1916).
- DENIER, Compte rendu des travaux du III^e Congrès biennal (*F. Eastern, Associat. of trop. Med.*, oct 1913, Saïgon, 1914).
- la Dysenterie bacillaire à Saïgon (*Bull. Soc. Pathol. exot.*, t. VIII, décembre 1915).
- DESDERY (Paolo), Una nuava epidemica di dissenteria bacillare in Piemonte (*Pathologica*, t. IV, 1914).
- DOPTER, la Dysenterie bacillaire Bactériologie. Discussion sur son unité spécifique (*Bull. I. Pasteur*, 15 et 30 janvier 1906).
- la Sérothérapie de la dysenterie bacillaire (*Congrès de Méd. Int. de Paris*, octobre 1907).
- les Dysenteries (*Congrès de Méd. Int. de Paris*, 1909).
- DOPTER et SACQUÉPÉE, *Bactériologie*, 1914.
- DOUGLAS, COLIBROOK et PARRY MORGAN, Rapports sur les recherches faites au Royaume-Uni au sujet des cas de dysenteries provenant de la Méditerranée orientale (*Medical Res. Comit. special Rep. ser. n° 6*, 1917). Analysé dans *Off. Int. Hyg.*, 1918, p. 453.
- DUENNER et ILSE LAUBER, Variation d'agglutinabilité des diverses races de bacilles dysentériques (analysé dans *Trop Disease Bull.*, vol. IX, mai 1917).
- EBELING, Beobachtungen über die Y Ruhr (*Berlin Klin Woch* 1913).
- ESCHERICH, Zur Etiologie der Dysenterie (*Centralbl f. Bakt., I. orig.*, 1903).
- FISCHER, Aspect clinique et traitement de la dysenterie bacillaire aiguë (*The British Med. Journ.*, 13 janvier 1917).
- FLEXNER, A comparative study of dysenterie bacille (*Centralblat f. Bakt.*, 1901).
- FRASER (Henry), The bacteriology of dysentery in Malaya (*Stu-*

dies Inst. for med. Res. Federal. Malaya states, Singapour, 1916).

FRIEDEMANN, Aspect clinique et traitement de la dysenterie bacillaire aiguë (*The British med. Journ.*, 13 janvier 1917).

GAUDUCHEAU, Recherches sur la dysenterie, 3^e note (*Bull. Soc. Med. Chir. Indo-Chine Bull.*, t. X, p. 169).

GRAHAM, Clinical notes on a case of bacillary dysentery type ϕ in a child aged 6 months (*Journ. med. of trop. Med. Hyg.*, 15 juin 1912).

HARRISSON, Chronic bacillary dysentery (*Journ. Roy. Army Med. Corps*, septembre 1911).

HARVEY PIRIE, Observation on the east african bacillary dysentery (*Journ. of Hyg.*, 4 février 1917).

HÉRELLE (D'), Sur un bacille dysentérique atypique (*Ann. Inst. Pasteur*, t. XXX, 1916).

— Contribution à l'étude de la dysenterie Nouveaux bacilles dysentériques pathogènes pour les animaux d'expérience (*Bull. Ac. Méd.*, 28 novembre 1916).

HISS (Ph.), On fermentative and agglutinative characters of bacilli of the dysentery group (*Journ. of Med. Research*, XIII, déc. 1904).

HULT, Neue Beiträge zur Kenntniss der Pseudo-Dysenterie und Paradyenterie (*Zeits. f. Hygiene*, 25 avril 1913).

KÖHLER, Contribution au diagnostic de la dysenterie. Partie bactériologique (*Münch. Mediz. Woch.*, 2 juillet 1918).

KRONTOWSKY, Zur Frage über die Typhus und Dysenterie Verbreitung durch Fliegen (*Centralbl. f. Bakt. orig.*, t. XVIII, 1914).

KRUSE, Nouvelles recherches sur la dysenterie (*Deuts. med. Woch.*, février 1907).

LENTZ, Dysenterie (*Handb. der Pathogenen Mikroorg.*, 1909).

LEVADITI et NICOLAS, Recherches sur la dysenterie (*C. R. Soc. Biol.*, 21 oct. 1916).

LOGAN, Bactériologie des fèces dans la diarrhée infantile (*The Lancet*, 11 novembre 1916).

LEYGUE et HAGUENEAU, Sur une épidémie de dysenterie bacillaire observée dans la région de la Somme (*Presse médicale*, 23 juillet 1917).

- MALOISEL et DATESSEN, Epidémies de Bretagne : Dysenterie en 1916 (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 février 1917).
- MARTIN et WILLIAMS, Notes of the etiology of dysentery (*British Med. Journ.*, 14 avril 1917).
- MARTINI, *Mikrobiologische Erfahrungen bei den epidemischen Darmerkrankungen der Schutzgebiets Kiantchou und der Provinz Schantoung in Jahren 1907 bis 1911*.
- O. MAYER, Zur Epidemeiologie und Bakteriologie der Pseudo-dysenterie (*Klin Jahrb.* t. XXIII, 1910).
- MESSERSCHMIDT, Ueber das Vorkommen von Bakterien der Ruhrgruppe (typus Y) in der Aussenvelt (*Deuts. med. Woch.*, 26 sept. 1912).
- MEYER et STICKEL, Some epidemiologie und bacteriologie observations on paradysentery infections in California (*Calif. states Journ. of. Med.*, mai 1917).
- MICHAELIS, Agglutination des bactéries en milieu acide (*Deuts. mediz. Woch.*, 25 mai 1911) Sur l'agglutination protéo-acide en particulier pour la distinction des colibacilles et des bacillès dysentériques (*Ibid*, 27 nov. 1917).
- MOREUL-RIEUX, Du bacille dysentérique, sa constance dans la dysenterie, ses caractères différentiels (*Soc. Biol.*, 16 nov. 1901).
- MORGAN (H. DE R.), Institut Lister London, The differenciation of the mannite fermenting group of B. dysenteriae (*Journ. of Hygien*, mars 1911).
- MUSGRAVE et SISON, Bacillary dysentery (*Phil. Journ. of. Science*, t. IX, 1914).
- NÈGRE, Recherches sur les bacilles pseudo-dysentériques au point de vue de leurs affinités avec le bacille dysentérique et le bacterium coli (*Ann. I. Pasteur*, avril 1917).
- Bacilles paradysentériques isolés en Algérie (*Bull. Soc. Pathol. exot.*, avril 1916).
- NÈGRE et SERGENT, Recherches des bacilles dysentériques et de vibrions cholériques dans les selles de pèlerins musulmans revenant de la Mecque (*C. R. Soc. Biol.* 1914).
- NÈGRE, SERGENT et POLY, le Rôle des bacilles pseudo-dysentériques dans les infections intestinales en Algérie (*Bull. Soc. Pathol. exotique*, avril 1916).
- NOLF et COLLARD, DULIÈRE et ROSKAM, l'Epidémie de dysenterie

- bacillaire de 1917 au front belge (*Archives médicales belges*, mai 1918).
- PIBRAM, Toxine et antitoxine dysentérique (*Centralbl. f. Bakt. orig.*, 27 mars 1918).
- POTTEVIN, Relations des différents bacilles dysentériques au sujet de la fermentation de la mannite (*Bull. Soc. Pathol. exot.*, janvier 1910).
- REMLINGER, Sur un nouveau bacille dysentérique atypique (*C. R. Soc. Biol.*, 17 juin 1916).
- REMLINGER et DUMAS, Sur une épidémie de dysenterie bacillaire observée en Argonne (*C. R. Soc. Biol.*, 15 mai 1915).
- ROMM et BALASCHOW, Ueber agglutinine in krankenserum bei der Bacillenruhr (*Centralbl. f. Bakt. orig.*, t. XVI, 1912).
- Sur les agents de la dysenterie épidémique à Kiew en 1910-1911 (*Rousky Vratch*, 1912).
- SACQUÉE, Dysenterie sporadique finistérienne, sa nature bacillaire, (*Rev. sc. et méd. Ouest*, 1904).
- SACQUÉE, BURNET et WISSEBACH. Recherches sur les diarrhées et dysenteries des armées en campagne (*Presse médicale*, 1900).
- SANGIORGI, Dysenterie épidémique dans la province de Trévise (*Rivista di Igiene et Sanità pubblica*, 16 janvier 1917).
- SANGIORGI et BONGIOVANNI, Una epidemia di dissenteria bacillare in Piemonte (*Pathologica*, 15 fév. 1913).
- SCHMITZ, Sur un agent pathogène de la dysenterie encore inconnu (analysé dans *Tropical Diseases Bull.*, vol. II, 15 avril 1918).
- Abgrenzung des Bacillus Schmitz gegenüber den Pseudodysenteriestämmen (*Centralbl. f. Bakt.*, 31 mai 1918).
- SELIGMAN, Zur Bakteriologie der Ruhr im Kriege (*Centralbl. f. Bakt.*, t. LXXIX, 30 janvier 1917).
- SHIGA, Ueber den Erreger der Dysenterie in Japan (*Centralbl. f. Bakt.*, 1898).
- SIMONIN, Etiologie de la dysenterie dans les armées en campagne. (*Presse médicale*, 1900).
- SONNE, Ueber die Bakteriologie der Giftannen Dysenteriebazillen (*Centralbl. f. Bakt.*, t. XXV).
- STREIT, Beitrag zur Ruhr Immunität (*Mediz. klin.*, 3 mars 1918).

STRONG et MUSGRAVE, *Report of the etiology of the dysenteries of Manila PI. Report of the surgeon general of the Army*. Washington 1900.

TRIBONDAU et FICHET, Note sur les dysenteries des Dardanelles (*Ann. Inst. Past.*, 1916).

VAILLARD et DOPTER, le Sérum antidysentérique (*Acad. Méd.*, 1906, Congrès Lisbonne, 1906; *Ann. I. Pasteur*, 25 mai 1906).

— la Sérothérapie dans le traitement de la dysenterie bacillaire (*Acad. Méd.*, 9 avril 1907; *Ann. I. Pasteur*, 25 avril 1907).

WASSERMAN, Ueber das Verhalten der verschiedenen Types der Dysenteriebazillen in serologischer Hinsicht (*Cent. f. Bakt. orig.* t. LXXI, 1912).

VINCENT, Sur la vitalité du bacille dysentérique dans les eaux de boisson (*C. R. Soc. Biol.*, juillet 1906).

